



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA
MICROCIRCULACIÓN RETINIANA
DEL HIPERTENSO.
VALIDACIÓN DEL MÉTODO
SNAKES Y DEL SISTEMA
COMPUTACIONAL AUTOMÁTICO**

Marta Pena Seijo

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2015





TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA
MICROCIRCULACIÓN RETINIANA
DEL HIPERTENSO.
VALIDACIÓN DEL MÉTODO
SNAKES Y DEL SISTEMA
COMPUTACIONAL AUTOMÁTICO**

Fdo.:

Marta Pena Seijo

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2015



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TUTOR DA TESE

D. Antonio Pose Reino

Profesor do Departamento De Medicina

Como Director da Tese de Doutoramento titulada

«ESTUDIO DE LA MICROCIRCULACIÓN RETINIANA DEL HIPERTENSO. VALIDACIÓN DEL MÉTODO *SNAKES* Y DEL SISTEMA COMPUTACIONAL AUTOMÁTICO»

Presentada por Dna. Marta Pena Seijo

Alumna do Programa de Doutoramento BASES CIENTÍFICAS E CLÍNICAS DA
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.

Autoriza a presentación da tese indicada, considerando que reúne os requisitos esixidos no artigo 34 do regulamento de Estudos de Doutoramento, e que como Director da mesma non incurre nas causas de abstención establecidas na lei 30/1992.

Asdo.....



AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Profesor Antonio Pose Reino, gran impulsor de este proyecto, que ha guiado mis pasos con constancia, paciencia y entusiasmo. La persona que me ha inculcado el interés por el campo de la investigación y del saber; y ejemplo constante de amistad.

Al grupo VARPA, de la Facultad de Informática de A Coruña. En especial al Profesor Manuel González Penedo, a Noelia Barreira y a Sonia González. Que han hecho posible que esta idea pueda llevarse a cabo, siempre dispuestos a colaborar.

Al Profesor Gómez-Ulla y María Rodríguez, del Servicio de Oftalmología por su aportación a este trabajo.

A Jacobo Priegue, por sus siempre cuidadas y rigurosas traducciones en trabajos derivados de este proyecto y a Fran Formigo, por su aporte a la metodología con tan buen criterio.

A Carlos por su apoyo constante y por su ayuda fundamental para la finalización de este trabajo.

A mis hermanos, Auri y Jose, por su ánimo y apoyo en cada momento.

A mis padres, gracias por su comprensión, paciencia y cariño incondicional.



ÍNDICE

Resumen.....	13
1. Introducción.....	20
1.1. Epidemiología de la hipertensión arterial.....	20
1.2. El endotelio vascular y la disfunción endotelial.....	22
1.3. Anatomía de la circulación ocular.....	23
1.4. Flujo sanguíneo ocular.....	25
1.5. Manifestaciones de la hipertensión arterial en la retina.....	27
1.5.1. Signos oftalmológicos del Síndrome Vascular Hipertensivo.....	28
1.6. Importancia del calibre vascular retiniano.....	31
1.6.1. Antecedentes del estudio de la retinopatía hipertensiva.....	31
1.6.2. Métodos de medida del calibre vascular.....	32
1.6.3. Determinantes del calibre vascular retiniano.....	33
1.6.4. Relación entre circulación retiniana y enfermedades vasculares sistémicas.....	35
1.7. Limitaciones de la medida del calibre vascular retiniano.....	37
1.8. Orientaciones futuras de la imagen vascular retiniana.....	38
2. Justificación.....	41
3. Hipótesis y objetivos.....	45
3.1. Hipótesis.....	45
3.2. Objetivos.....	45
4. Material y métodos.....	49
4.1. Diseño del estudio.....	49
4.2. Población de estudio.....	49
4.3. Criterios de selección.....	49
4.4. Hoja de información, consentimiento informado y aspectos ético legales.....	50
4.4.1. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	50
4.4.2. Aspectos ético legales.....	51
4.5. Descripción del tratamiento.....	51
4.6. Tamaño muestral.....	51

4.7.	Análisis de datos.....	52
4.7.1.	Análisis de variables.....	52
4.7.2.	Metodología estadística.....	52
4.8.	Período de observación	53
4.8.1.	Procedimientos en las visitas.....	53
4.9.	Descripción de la metodología.....	55
4.9.1.	Monotorización de la PA durante 24 horas	55
4.9.2.	Exploración cardíaca.....	57
4.9.3.	Estudio del fondo de ojo por retinografía.....	58
4.10.	Métodos de medida de calibre retiniano	62
4.10.1.	Método semiautomático	62
4.10.2.	Método automático.....	69
5.	Resultados.....	77
5.1.	Descripción de la muestra	77
5.1.1.	Características antropométricas.....	77
5.1.2.	Factores de riesgo cardiovascular	78
5.1.3.	Exploración cardíaca.....	78
5.1.4.	Determinaciones analíticas.....	80
5.1.5.	Enfermedades y tratamientos concomitantes	80
5.2.	Tratamiento para la HTA.....	81
5.2.1.	Tratamiento antihipertensivo previo al inicio del estudio	81
5.2.2.	Tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio	81
5.2.3.	Tratamiento antihipertensivo al finalizar el estudio	81
5.2.4.	Evolución del tratamiento antihipertensivo.....	82
5.3.	Evolución de la hipertensión arterial.....	84
5.3.1.	Medida de PA clínica en consulta.....	85
5.3.2.	Medida de PA por MAPA.....	87
5.4.	Evolución del fondo de ojo	88
5.4.1.	Resultados de medidas obtenidas en retinografías de fondo de ojo por método lineal.....	88
5.4.2.	Resultados de medidas obtenidas en retinografías de fondo de ojo por método <i>snake</i>	90
5.5.	Experimento 1. Análisis variables asociadas a cambios en medidas en el IAV retiniano	93
5.5.1.	Relación de variables distintas a la PA con cambios en IAV.....	93
5.5.2.	Relación de PA en clínica con cambios en IAV.....	94
5.5.3.	Relación de MAPA 24 horas con cambios en IAV	95
5.6.	Experimento 2. Evaluación de la concordancia entre las medidas realizadas por los métodos lineal y snake. Validación basado en <i>snakes</i>	97

5.6.1. Evaluación de la concordancia lineal y <i>snake</i> por un mismo observador.....	98
5.6.2. Evaluación de la concordancia lineal y <i>snake</i> entre dos observadores distintos sobre las mismas retinografías	100
5.6.3. Evaluación de la concordancia lineal y <i>snake</i> entre dos observadores distintos sobre distintas retinografías	103
5.7. Experimento 3. Comparación entre el método de medición semiautomático basado en el modelo de snakes con el método de medición automático	104
6. Discusión.....	113
6.1. Experimento1. Análisis variables asociadas a cambios en el IAV retiniano ...	116
6.1.1. Estudio de las variables asociadas al cambio en el IAV distintas a la PA	116
6.1.2. Relación IAV con las modificaciones de la PA clínica.....	117
6.1.3. Relación del IAV con las modificaciones de la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas.....	119
6.1.4. Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre las modificaciones en el IAV	121
6.2. Experimento 2. Evaluación de la concordancia entre las medidas realizadas por los métodos lineal y <i>snake</i> . Validación del método basado en <i>snake</i>	122
6.3. Experimento 3. Comparación entre el método de medición semiautomático basado en el modelo de <i>Snake</i> con el método de medición automático	125
7. Conclusiones.....	131
8. Bibliografía.....	135
9. Índice de tablas y figuras.....	151
Anexos	157
Anexo 1.....	157
Anexo 2.....	159
Anexo 3.....	167



RESUMO

O estudo da microcirculación retiniana por oftalmoscopia presenta una alta variabilidade intra e interobservador. O índice arteriovenoso (IAV) retiniano (cociente entre o diámetro arteriolar medio e o diámetro venular medio) que obtense a partir de retinografías dixitais, é un método obxectivo para valorar os cambios na microcirculación. En 173 hipertensos, tratados cun fármaco que bloquea o sistema renina angiotensina (SRA), observamos que o IAV aumentaba en ambos os ollos tras 6 meses de tratamento; (IAV ollo dereito pasou de 0.769 ± 0.065 a 0.799 ± 0.066 e o IAV no ollo esquerdo pasou de 0.770 ± 0.065 a 0.796 ± 0.071 ; $p < 0,0001$ en ambos casos).

Este aumento no IAV é a expensas do incremento no diámetro arteriolar. Non se puido establecer una relación lineal entre as modificacións do IAV e o descenso da presión arterial (PA), tanto na PA clínica como na monitorización ambulatoria de PA durante 24 horas. Pero o descenso da PA parece ser una condición necesaria para que o IAV aumente. O papel do bloqueo do SRA podería ser chave en relación a un efecto antiinflamatorio, máis alá do descenso da PA. Desenrolamos e validamos o método semiautomático *snakes* o cal adaptaciónse mellor á forma real do vaso, mellorando en sensibilidade e especificidade con respecto ó método lineal previo. Finalmente, evaluámos os resultados da automatización do método nun grupo de 647 imaxes, observando unha boa concordancia co método *snakes* naquelas imaxes máis nítidas e contrastadas.

PALABRAS CHAVE: Microcirculación retiniana, IAV, hipertensión arterial, sistema renina angiotensina, método *snakes*, cálculo automático do IAV.



RESUMEN

El estudio de la microvasculatura retiniana por oftalmoscopio presenta una alta variabilidad intra e interobservador. El índice arteriovenoso (IAV) retiniano (cociente diámetro arteriolar medio y el diámetro venular medio), obtenido a partir de retinografías digitales, es un método objetivo para valorar los cambios en la microcirculación. En 173 hipertensos, tratados con un bloqueante del sistema renina angiotensina (SRA), observamos que el IAV aumentaba en ambos ojos tras 6 meses de tratamiento; (IAV ojo derecho pasó de 0.769 ± 0.065 a 0.799 ± 0.066 y el IAV en el ojo izquierdo pasó de 0.770 ± 0.065 a 0.796 ± 0.071 ; $p < 0,0001$ en ambos casos). Este aumento en el IAV es a expensas del incremento en el diámetro arteriolar. No se ha podido establecer una relación lineal entre las modificaciones del IAV y el descenso de la presión arterial (PA), tanto en la PA clínica como en la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas. Sin embargo, el descenso de la PA parece ser una condición necesaria para que el IAV aumente. El papel del bloqueo del SRA podría ser clave en relación a un efecto antiinflamatorio, más allá del descenso de la PA. Hemos desarrollado y validado el método semiautomático *snakes* que se adapta mejor a la forma real del vaso, mejorando la sensibilidad y especificidad con respecto al método lineal previo. Finalmente, evaluamos los resultados de la automatización del método en un grupo de 647 imágenes, observando una buena concordancia con el método *snakes* en aquellas imágenes más nítidas y contrastadas.

PALABRAS CLAVE: microcirculación retiniana, IAV, hipertensión arterial, sistema renina angiotensina., método *snakes*, cálculo automático del IAV.



ABSTRACT

The study of retinal microcirculation by ophthalmoscope has a high intra and inter – observer variabilities. The retinal arteriovenous ratio (AVR) (arteriolar diameter ratio / medium venular diameter) obtained from digital retinal, is an objective method to see changes in the microcirculation. In 173 hypertensive patients treated with a blocker of the renin angiotensin system (RAS), we observed that the AVR increased in both eyes after 6 months of treatment. (AVR right eye increased from 0.769 ± 0.065 to 0.799 ± 0.066 and AVR left eye increased from 0.770 ± 0.065 to 0.796 ± 0.071 ; $p < 0.0001$ in both cases).

This AVR increased because of the increase in the arteriolar diameter. It has not been possible to establish a linear relationship between changes in AVR and lowering blood pressure (BP), both clinical BP and ambulatory monitoring BP for 24 hours.

However, the decrease in BP seems to be a necessary condition for the AVR increase. The role of RAS blockade could be key due to an antiinflammatory effect, beyond BP lowering.

We have developed and validated the *snakes* semiautomatic method, which adapts better to the shape of the vessel, improving the sensitivity and specificity in regards to the previous linear method. Finally, we evaluated the results of the automation of the method in a group of 647 images, getting a good agreement with the snakes method in more clear and contrasted images.

KEY WORDS: retinal microcirculation, AVR, hypertension, renin angiotensin system, *snakes* method, AVR automatic measurement.



Introducción





1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA), es el factor de riesgo cardiovascular (RCV) más prevalente, afectando en torno a un 40% de la población general¹⁻³, es por tanto un problema de salud pública a nivel mundial en el momento actual.

En España, como en otros países desarrollados, la prevalencia de la HTA es del 30-45%³⁻⁴, pero estas cifras ascienden a más del 50% en adultos en edades medias y al 67% en adultos de más de 65 años^{5,6}.

Se ha estimado que en el año 2025, la HTA habrá aumentado un 24% en los países desarrollados y hasta un 80% en aquellos en vías de desarrollo¹.

Es de destacar, a pesar de su elevada prevalencia, el grado de control insuficiente de los pacientes hipertensos.

En el ámbito de atención primaria, los estudios CONTROLPRES, evaluaron el grado de control de las cifras de PA en pacientes hipertensos en 4 momentos, correspondientes a los años: 1995, 1998, 2001 y 2003 y el porcentaje de pacientes que presentaban cifras de PA acordes a las recomendaciones fueron 13%, 16,3%, 28,8 y 38,8% respectivamente⁷. Los resultados son parecidos a los obtenidos en las encuestas PRESCAP, realizadas también en el ámbito de la atención primaria en los años 2002 y 2006, en la que los pacientes controlados fueron el 36,1% y el 41,1%^{8,9}.

En el ámbito de la atención especializada, el porcentaje de hipertensos controlados fue del 42%, pero es menor cuando se recomiendan cifras de PA más exigentes, como es el caso de la existencia de diabetes mellitus (DM), nefropatía y cardiopatía isquémica.

La HTA es un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (EAC), ictus, enfermedad arterial periférica (EAP), la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal, además los niveles elevados de presión arterial (PA) tienen una correlación inversa con la función cognitiva y se asocia a mayor incidencia de demencia^{10,11}.

En comparación con individuos normotensos, aquellos con PA elevada a menudo presentan otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como diabetes o dislipemia así como distintos tipos de lesión en órgano diana (LOD).

La asociación directa entre el aumento de cifras de PA y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares está bien demostrada desde el estudio Framingham¹². Por otro

lado, la disminución del riesgo es proporcional al descenso en las cifras de PA, pero en este caso la curva que las relaciona tiene forma de “J”, lo que implica que existe un punto a partir del cual descensos adicionales de la PA pueden no ser beneficiosos¹³.

1.2 EL ENDOTELIO VASCULAR Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular es una monocapa confluyente de células romboidales planas, que cubren la superficie de la íntima de todos los vasos sanguíneos. Con anterioridad se pensaba que se trataba de una barrera pasiva, pero desde hace unos años se sabe que participa de forma activa en la regulación vasomotora pues se ha visto que desempeña un papel fundamental en el tono vasomotor, en la coagulación, en la estructura vascular y en la respuesta inmunitaria¹⁴. Los factores derivados del endotelio, junto con la innervación nerviosa, las sustancias vasoactivas exógenas y endógenas y la actividad metabólica, influyen sobre el flujo sanguíneo. Además el endotelio está implicado en la regulación del tono vascular, de la actividad plaquetaria y de la permeabilidad. Desde hace tiempo se reconoce la importancia del endotelio vascular como barrera selectiva de intercambio entre la sangre y el tejido y como barrera funcional en el cerebro y en la retina. La barreras hematoencefálica y hematorretiniana impiden el paso de sustancias vasoactivas circulantes no liposolubles hacia el músculo liso vascular.

El endotelio regula el tono vascular a través de la liberación de agentes vasoactivos potentes. Las células endoteliales sintetizan prostaciclina (PGI_2) a partir de ácido araquidónico. La PGI_2 es un vasodilatador y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. La óxido nítrico sintetasa (NOS), la enzima implicada en la síntesis de óxido nítrico (NO) a partir de la L-arginina, está presente en las células endoteliales vasculares de la retina y en el endotelio vascular de la úvea.

Pero lejos de ser tan sólo una barrera anatómica que previene la extravasación de la sangre circulante en la pared vascular, el endotelio es un órgano metabólicamente activo que mantiene la homeostasis vascular al ejercer diversas funciones como la modulación del tono vascular, la regulación del transporte de solutos entre la sangre circulante y la pared del vaso, el crecimiento celular, el depósito de matriz extracelular, la protección del vaso de estímulos o agentes dañinos y la regulación de la hemostasia¹⁵. En condiciones normales, se producen interacciones complejas entre los agentes derivados del endotelio, el endotelio vascular y las células contráctiles del músculo liso vascular o los pericitos. En presencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes, el envejecimiento, el tabaquismo estas funciones se alteran drásticamente¹⁶. En estas condiciones hace que se pierda el papel homeostático que ejerce el endotelio sobre la función vascular como consecuencia de cambios en el patrón de producción y liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio. Esta situación de desequilibrio se denomina disfunción endotelial.

Los cambios funcionales producen, secundariamente, cambios estructurales vasculares. El remodelado vascular que se produce condiciona la hipertrofia de la capa media, cambios en la matriz extracelular, que conllevan a un aumento del índice grosor pared/luz vascular.

El diámetro de la luz vascular se incrementa en los vasos de gran calibre y disminuye en las pequeñas arterias.

En la enfermedad vascular hipertensiva estos cambios aparecen en todos los vasos, aunque son más notables en los de pequeño calibre, en ellos destaca un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo, observándose alteraciones estructurales como hiperplasia de las células musculares lisas con remodelado de los miocitos, con reordenación y reorientación celular. La primera función de la microcirculación es optimizar el aporte de nutrientes y oxígeno a los tejidos en respuesta a las demandas, la segunda de sus funciones es evitar grandes fluctuaciones en la presión hidrostática a nivel de los capilares que puedan causar grandes alteraciones en el intercambio capilar. Por ello la microcirculación es extremadamente importante en el mantenimiento de las resistencias periféricas a nivel global.

En HTA, la estructura y función de la microcirculación pueden verse alteradas de tres maneras¹⁷.

En primer lugar, los mecanismos que regulan el tono vasomotor pueden ser anormales, lo que conlleva una mayor vasoconstricción o respuestas vasodilatadoras reducidas. En segundo lugar, puede haber alteraciones anatómicas en la estructura de los vasos precapilares de resistencia, tales como un aumento en la proporción pared-lumen. Por último, puede haber cambios a nivel de la red microvascular que pueden implicar reducción en la densidad (rarefacción) de arteriolas o capilares de un lecho vascular. Es probable que la contribución relativa de estos factores sea diferente en los diferentes lechos vasculares y que pueda variar con las diferentes formas de HTA.

1.3 ANATOMÍA DE LA CIRCULACIÓN OCULAR

En la irrigación vascular del ojo participan dos sistemas distintos: los vasos retinianos y los vasos uveales o ciliares (éstos últimos incluyen los vasos del iris, del cuerpo ciliar y de la coroides)¹⁸.

En los seres humanos, los vasos oculares derivan de la arteria oftálmica, que es una rama de la arteria carótida interna. La arteria oftálmica se ramifica en la arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y en varias arterias ciliares anteriores.

La arteria central de la retina entra en el nervio óptico unos 10 mm por detrás del globo ocular y aparece dentro del ojo a través de la papila del nervio óptico, donde se ramifica en cuatro vasos que irriga cada uno de los cuadrantes de la retina.

La arteria oftálmica, que es la primera rama de la arteria carótida interna, proporciona la mayor parte de la irrigación del ojo, se encarga de la irrigación vascular del nervio óptico intraorbitario, la retina y la coroides y lo hace a través de la arteria central de la retina, de las arterias ciliares posteriores y de la red vascular pial en torno al nervio óptico.

La arteria oftálmica sale de la cavidad intracraneal por el canal óptico y se sitúa, en la mayoría de la población, inferolateral al nervio óptico. Esta arteria tiene varios vasos colaterales intraorbitarios con el sistema carotídeo externo. Las ramas oculares de la arteria oftálmica son la arteria central de la retina y de uno a cinco troncos ciliares posteriores, estos

troncos a su vez se ramifican en arterias ciliares posteriores principales. La mayoría de los individuos presentan dos o tres troncos ciliares posteriores que originan las arterias ciliares posteriores medial y lateral. Cada una de las arterias ciliares posteriores principales se divide en varias arterias ciliares posteriores cortas, justo antes o después de entrar en la esclerótica. Además, desde los troncos ciliares salen las arterias ciliares posteriores largas medial y lateral, que viajan por la parte externa del globo hacia la parte anterior, antes de penetrar en la esclerótica a nivel del meridiano horizontal del globo. Las arterias ciliares posteriores largas irrigan el iris, el cuerpo ciliar y la región anterior de la coroides. Las arterias ciliares posteriores cortas, tras salir de la arteria ciliar posterior principal, discurren en dirección anterior y perforan la esclerótica inmediatamente adyacente al nervio óptico, sobre todo en la región nasal y temporal. En ocasiones, las arterias ciliares posteriores cortas pueden presentar anastomosis extraesclerales. Estas arterias irrigan la coroides posterior y la mayor parte del nervio óptico anterior. El tamaño y la forma del área de la coroides y del nervio óptico irrigados por cada arteria ciliar posterior corta varía de un individuo a otro, e incluso entre los dos ojos de un mismo individuo. Algunas arterias ciliares posteriores cortas se dirigen, sin ramificarse, a través de la esclerótica, directamente a las coroides, mientras que otras se dividen en la esclerótica y dan ramas para la coroides y el nervio óptico anterior. Con frecuencia, las arterias ciliares posteriores cortas lateral y medial se anastomosan y forman un círculo elíptico alrededor del nervio óptico, que se denomina círculo arterial de Zinn y Haller. Las ramas derivadas del círculo de Zinn y Haller comprenden las ramas piales recurrentes, las ramas coroides y las ramas que penetran en el nervio óptico. Este círculo arterial suele ser intraescleral, aunque en ocasiones existe una red arterial extraescleral incompleta. Los moldes por corrosión intervascuales en seres humanos han demostrado que las anastomosis entre las arterias ciliares posteriores medial y lateral forman un círculo elíptico completo alrededor del nervio óptico en un 77% de los ojos, pero que en un 43% de estos ojos tienen segmentos estrechos en estas anastomosis interarteriales.

El drenaje venoso de la órbita, por lo general no se corresponde con la irrigación arterial. La venas de la órbita, igual que las de la cabeza y cuello, no contienen válvulas. La vena orbitaria más larga es la oftálmica superior, que recibe la mayor parte del retorno venoso orbitario. El drenaje venoso de la retina y del nervio óptico anterior se realiza, casi exclusivamente, a través de la vena central de la retina y de sus tributarias, que a su vez drenan en la vena oftálmica superior. La mayor parte de la coroides drena a través de las venas vorticosas, que desembocan en las venas oftálmicas superior e inferior, y ambas drenan en el seno cavernoso; aunque en ocasiones la vena oftálmica inferior drena en el plexo pterigoideo a través de la hendidura orbitaria inferior.

Los vasos retinianos se distribuyen en los dos tercios internos de la retina, mientras que el tercio externo, incluidos los fotorreceptores, es avascular y se nutre desde los capilares coroides. En el centro de la fovea se encuentra una zona avascular, que permite que la luz llegue a los fotorreceptores centrales sin encontrar un solo vaso sanguíneo en su camino. Las arterias y venas se localizan dentro de la capa de fibras nerviosas. Los capilares se distribuyen de forma laminar, con dos capas de red capilar fina en una gran parte de la retina. En la parte central de la retina, estas redes capilares son densas y pueden llegar a estar constituidas por tres o cuatro capas, mientras que las redes periféricas son menos densas y se limitan a una

sola capa. La retina interna periférica extrema es avascular. Una capa superficial separada, la capa de capilares peripapilares radiales, se extiende desde la papila óptica siguiendo sus extensiones principales una dirección temporal superior e inferior. A veces puede apreciarse una arteria ciliarretiniana. Se trata de una rama directa de las arterias ciliares, que emerge desde el borde de la excavación papilar e irriga una pequeña área de la retina.

La parte retrobulbar del nervio óptico está irrigada por ramas de la arteria central de la retina y por vasos piales, mientras que la parte intraocular del nervio óptico no recibe ramas de la arteria central de la retina, a excepción de las capas papilares más superficiales. El resto de la parte anterior del nervio óptico y de la lámina cribosa reciben irrigación principalmente desde ramas directas de las arterias coroideas y de las arterias ciliares posteriores cortas. La coriocapilar peripapilar no contribuye a la vascularización del nervio óptico. Las arterias ciliares posteriores se ramifican detrás del globo ocular en 10-20 arterias ciliares posteriores cortas y, como norma general, en dos arterias ciliares posteriores largas. Las arterias ciliares posteriores cortas perforan el polo posterior de la esclerótica y forman la red coriocapilar, una red densa constituida por una sola capa, adyacente a la membrana de Brunch y al epitelio pigmentario de la retina. Cada arteria ciliar posterior larga suministra sangre a un sector de la coroides periférica nasal y temporal respectivamente.

La circulación venosa retiniana drena en la vena central de la retina, que sale del ojo a través del nervio óptico y drena a su vez en el seno cavernoso. Como norma general, la coroides drena en las venas vorticosas, que salen, cada una de ellas de un cuadrante del polo posterior del ojo. La sangre de la parte anterior de la úvea drena, principalmente, a través de las venas vorticosas, aunque existen comunicaciones anastomóticas menores con los vasos epiesclerales anteriores. El humor acuoso drena en estos vasos epiesclerales desde los canales colectores que salen del canal de Schlemm.

La oclusión experimental de las arterias retinianas en animales ha mostrado que éstos son vasos terminales sin anastomosis. Por tanto, la oclusión de los vasos retinianos destruye la capa retiniana interna. Si la isquemia ocular dura más de una hora se produce un daño irreparable. La oclusión de las arterias coroideas destruye las capas externas de la retina. Los cortocircuitos interarteriales entre las arterias coroideas de calibre mediano pueden reducir la lesión causada por la oclusión de una única arteria coroidea de calibre mediano o grande, pero la continuidad anatómica de la coriocapilar no previene la isquemia coroidea. La oclusión de una arteriola coroidea terminal no puede compensarse con aporte de flujo a través de las vénulas adyacentes, porque no se mantiene un gradiente de presión adecuado que promueva este flujo sanguíneo.

1.4 FLUJO SANGUÍNEO OCULAR

A medida que aumentan las pruebas que implican a las alteraciones en el flujo sanguíneo ocular en la patogenia o desarrollo de varias enfermedades oculares, se han ido desarrollando varias técnicas para evaluar y monitorizar el estado del lecho vascular del ojo. Los valores normales del flujo sanguíneo descritos en la retina humana es de 35-80 l/min; el tiempo de circulación retiniano medio en seres humanos es de alrededor de 3-5 segundos.

La presión de perfusión es la presión que promueve el flujo sanguíneo a través de un tejido, es la diferencia entre la presión en las arterias que entran en el tejido (P_a) y en las venas que salen del mismo (P_v). La relación entre el flujo sanguíneo (FS), la presión de perfusión y la resistencia vascular (R) se expresa en la siguiente ecuación: $FS = P_a - P_v / R$.

Se ha estimado que la presión de las arterias que entran en el ojo es de 60 a 70 mmHg en posición erecta. Una buena estimación de la presión en las venas que salen del ojo (P_v) puede realizarse midiendo la PIO, ya que ambas son casi iguales tanto en condiciones de PIO normal como elevada. De esta forma, con una PIO de 15 mm Hg, la presión de perfusión normal de flujo sanguíneo ocular es de 50 mm Hg aproximadamente, y puede ser mucho menor en individuos sanos sin alteraciones aparentes de la función ocular normal. Las pulsaciones espontáneas, que pueden observarse en la vena central de la retina a nivel de la papila óptica, son una consecuencia de que la presión en la vena sea casi igual a la PIO. La PIO también varía con el pulso, la variación de PIO es de 1 a 2 mmHg.

La presión de perfusión ocular ($P_a - P_v$) puede reducirse disminuyendo la presión arterial o aumentando la PIO, a partir de la primera ecuación ($FS = \text{Presión de perfusión ocular} / \text{Resistencia}$), se deduce que una reducción en la presión de perfusión disminuye el flujo sanguíneo (FS) a menos que la resistencia vascular (R) se vea reducida de forma similar a la presión de perfusión.

La causas potenciales de flujo sanguíneo ocular son :

- Aumento de la resistencia al flujo. Puede ser causado por cambios estructurales como variaciones anatómicas, arterioesclerosis y alteración funcional del diámetro vascular.
- Reducción de la presión de perfusión. Debida a un aumento de la PIO o a un descenso de la PA, fundamentalmente a expensas de la PAD.
- Aumento de la viscosidad sanguínea.

En la mayoría de los tejidos, como riñón y cerebro, la reducción de la presión de perfusión da lugar a una disminución de la resistencia vascular. Esta autorregulación del flujo sanguíneo tiende a mantener un nivel de flujo constante a pesar de variaciones moderadas de la presión de perfusión. Sin embargo, la presencia o ausencia de autorregulación varía entre las especies e incluso entre los lechos tisulares de un mismo órgano de una especie en particular. En la mayoría de los estudios que se centran en la autorregulación, la presión de perfusión ocular se reduce al elevarse la PIO; sin embargo, las reducciones en la presión sanguínea tienen el mismo efecto sobre la tensión de oxígeno retiniano que las elevaciones de la PIO.

Como resultado de la autorregulación retiniana, la tensión de oxígeno en las partes internas de la retina se mantiene constante incluso con variaciones importantes de la PIO o de la presión sanguínea.

Se cree que existen dos mecanismos de autorregulación:

1. Miogénico: El estímulo del mecanismo miogénico son las variaciones en la diferencia de presión transmural. Cuando disminuye esta diferencia de presión, como ocurre al elevarse la PIO, se reduce la actividad de las células marcapasos de la

pared arteriolar, lo que conduce a una reducción del tono arteriolar y, por tanto, a una menor resistencia vascular. El aumento de presión transmural causa un aumento del tono muscular arteriolar protegiendo la arteriola de la dilatación y manteniendo el flujo sanguíneo.

2. Metabólico: El tono vascular se ajusta según las necesidades metabólicas locales. Los mensajeros químicos son la PO_2 , PCO_2 , pH o lactato.

Cada uno de estos componentes actúa en concierto con el otro.

La autorregulación también implica que el flujo sanguíneo debe mantenerse normal si aumenta la presión sanguínea. Sin embargo, en el ojo humano se ha visto que una elevación de la presión sanguínea lo bastante grande, de un 40%, supera a esta autorregulación, lo que resulta en un aumento de flujo¹⁹. En este estudio, la PA aumentó con el ejercicio, lo que posiblemente produce una respuesta mixta al cambio en el tono simpático y a la verdadera capacidad reguladora del lecho vascular. Como resultado de la autorregulación del flujo sanguíneo retiniano, la tensión de oxígeno en las partes internas de la retina se mantiene constante incluso con variaciones importantes de la PIO o de la presión sanguínea.

1.5 MANIFESTACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA RETINA.

El término retinopatía hipertensiva se refiere al espectro de cambios en la retina debidos a la hipertensión arterial, es una respuesta tanto a elevaciones agudas como crónicas de la presión arterial. A nivel del fondo de ojo, la HTA produce lesiones en la retina, la coroides y cabeza del nervio óptico.

Las lesiones de la vasculatura retiniana por HTA no tienen una prevalencia del todo establecida debido a la gran variabilidad inter e intraobservador y oscila del 7% al 80% según las series^{20,21}. Estudios basados en poblaciones en que se han usado fotografías de retina y métodos de evaluación estandarizados para definir signos de retinopatía hipertensiva, sitúan su prevalencia entre el 6-15% de la población no diabética de más de 40 años²².

Por otro lado, es también importante destacar que la HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades vasculares del ojo que potencialmente pueden provocar ceguera, como son la oclusión de arteria y vena retiniana, embolismo arteria retiniana y retinopatía diabética puesto que la HTA incrementa el riesgo de su desarrollo y progresión si la PA no está controlada. La hipertensión, además, podría ser un factor favorecedor de enfermedades oculares no vasculares, como son el glaucoma y la degeneración macular asociada a la edad²³, dos de las principales causas de ceguera.

Las alteraciones que la HTA origina en los vasos de la retina se producen a través de dos mecanismos:

1. Vía de la hipertonía: Aumento del tono de las arteriolas como respuesta ante la HTA que conduce a la vasoconstricción e hiperplasia de la capa muscular de las arteriolas y necrosis fibrinoide.
2. Vía de la esclerosis: Esclerosis reactiva por acumulación de material hialino en la íntima elástica interna que se extiende hacia la túnica media asociándose a atrofia

de la capa muscular que es sustituida por material hialino que hace a la arteriola más rígida y menos sensible a estímulos presores y por tanto menos contráctil.

1.5.1 Signos oftalmológicos del Síndrome Vascular Hipertensivo:

- **Reducción del calibre arteriolar generalizado:**

La relación normal entre arteriola y vénula es de 3/4 a 2/3. La reducción del calibre arteriolar puede ser generalizado como consecuencia de una vasoconstricción difusa o focal cuando se produce un vasoespasmo en la porción de la arteriola que todavía no ha sufrido esclerosis y en la que la capa muscular permanece indemne pudiendo adaptarse todavía a la HTA sistémica.

El estrechamiento arteriolar refleja vasoconstricción como una respuesta autorregulatoria en un intento de control del volumen de sangre recibido por el lecho capilar de la retina. Este signo se observa frecuentemente en la fase temprana de retinopatía hipertensiva, antes de la aparición de la esclerosis. Pero también puede ser un factor para el desarrollo de HTA en los próximos 3 a 10 años en individuos normotensos^{24,25}.

En el Beaver Dam Study se demuestra que hay una contribución genética que determina el diámetro de los vasos de la retina y están implicadas múltiples regiones del genoma relacionados con la regulación de la PA, la función endotelial y angiogénesis²⁶.

Estrechamiento arteriolar también puede ser usado para predecir el posterior desarrollo de HTA en personas inicialmente clasificadas como normotensas. Por tanto, el estrechamiento de las arteriolas de la retina, podría ser un marcador precoz de hipertensión manifiesta y posiblemente indica vasoconstricción periférica más amplia²⁷.

Al explorar este signo han de tenerse en cuenta algunas consideraciones:

- Existen variaciones fisiológicas del calibre arteriolar.
- En algunas enfermedades no relacionadas con la HTA, como miopía magna, la degeneración pigmentaria de la retina u otras afecciones vasculares coroideas, se puede producir una constricción vascular generalizada.
- Las ramas nasales de las arteriolas retinianas son anatómicamente más estrechas que las ramas de las arterias temporales.

- **Disminución focal del calibre arteriolar:**

Durante la HTA moderada se observan vasoconstricciones focales a lo largo del trayecto vascular retiniano, que se deben a que en las zonas de arteria no esclerosada se produce un angiospasma, dando lugar a un estrechamiento localizado. La valoración de la constricción sectorial se basa en la comparación de la anchura de la arteriola en la zona afectada y la zona adyacente normal y se clasifica en ausente, ligero e intenso.

- **Cruces arteriovenosos:**

Se producen como consecuencia de la esclerosis arterial secundaria a la HTA crónica (esclerosis reactiva) o a la edad avanzada (esclerosis involutiva). La HTA mantenida en el

tiempo produce adelgazamiento de la capa media arteriolar y proliferación de tejido perivascular que provoca aumento de grosor y endurecimiento de la adventicia entre arteriola y vénula con la consiguiente deformidad de la pared venosa por ser ésta menos consistente.

Signo de Gunn: Valora el calibre de la vénula y su deformidad a nivel del cruce que conlleva un éstasis vascular venoso distalmente al mismo. Existen 4 grados:

- Grado I: ocultamiento de la vénula por la arteriola.
- Grado II: compresión de la vénula con falta de columna sanguínea antes y después del cruce.
- Grado III: compresión de la vénula con dilatación del extremo venoso distal al cruce.
- Grado IV: exudados y hemorragias a nivel del cruce.

Signo de Salus: Valora la variación del trayecto venoso a nivel del cruce que cambia de un ángulo agudo normal hasta hacerse más perpendicular e incluso invertir la dirección del cruce. Existen 3 grados:

- Grado I: ligera desviación del segmento venoso haciéndose algo más perpendicular.
- Grado II: el segmento venoso se hace perpendicular adoptando una forma de bayoneta.
- Grado III: inversión en la dirección de la vénula adoptando una forma de z.

• **Alteración del reflejo vascular:**

El reflejo normal de los vasos de la retina muestra una estría luminosa en el centro a consecuencia de la reflexión de luz entre la interfase entre la pared vascular y la columna de sangre en su interior. Dicho reflejo es aproximadamente 1/3 del calibre de la arteriola. La HTA sobre los vasos de la retina causa modificaciones en este reflejo y origina dos tipos de alteraciones:

- Arteriola en hilo de cobre: en fases iniciales. Hay un engrosamiento de la pared vascular por fibrosis, hialinización y a la vez estrechamiento de la luz vascular, lo que origina un reflejo vascular más ancho y de aspecto metálico-cobrizo.
- Arteriola en hilo de plata: en HTA de larga evolución. La fibrosis, la hialinización y la arterioesclerosis impiden la visualización de la columna sanguínea por lo que la pared del vaso refleja la mayor parte de la luz originando un reflejo amplio, brillante y blanquecino.

• **Aneurismas retinianos:**

- Microaneurismas: diseminados por toda la retina, pero aparecen más frecuentemente en bifurcaciones arteriolas donde se ven como una dilatación vascular generalmente trombosada.

- Macroaneurismas: suelen ser unilaterales en un 90% de los casos. Aparecen en pacientes con HTA de larga evolución, sobre todo en mujeres. Son asintomáticos, aunque en algunos casos pueden sangrar, producir exudación con edema retiniano y exudados duros.

- **Hemorragias:**

Las hemorragias a nivel de la retina por HTA son consecuencia de lesiones en paredes de vasos y aumento de presión intravascular e hidrostática. En HTA de larga evolución se producen lesiones en endotelio vascular, depósitos de material fibroso y alteración en la estructura de la pared, lo que conlleva una pérdida en la capacidad de autoregulación de la pared vascular y disrupción de la barrera hemato-retiniana y aumento de la permeabilidad de los vasos. En HTA de instauración brusca, se produce rotura de la pared vascular sin que se lleguen a producir fenómenos de adaptación, dando lugar a hemorragias intrarretinianas profundas.

- **Exudados blandos o algodinosos:**

Son manchas blanquecinas, difusas, de bordes mal definidos, de un diámetro máximo $\frac{1}{4}$ el diámetro de la papila de nervio óptico. Se encuentran a nivel de la capa de fibras nerviosas, secundarias a infartos de esta capa por vasoconstricción, son por tanto el resultado de isquemia local en capilares retinianos. Se localizan cerca de capilares peripapilares, se asocian a microaneurismas, y son un signo de entrada en la fase de aceleración de la HTA o de malignización de la misma. Su aparición también ha de alertar por el alto riesgo de lesión en otros órganos diana.

- **Exudados duros:**

Son depósitos intrarretinianos de lípidos y proteínas, brillantes y de bordes bien definidos. Se localizan bajo la lámina limitante interna. Aparecen como consecuencia de un aumento de la permeabilidad vascular por isquemia prolongada o bien tras la reabsorción de edemas o hemorragias retinianas como en el caso de la trombosis. En ocasiones se distribuyen como salpicaduras alrededor de la mácula de forma radial dando lugar a la denominada estrella macular, signo de lesión avanzada con disminución de agudeza visual.

- **Edema de papila:**

Se observa una papila sobreelevada, con bordes mal definidos y sin excavación fisiológica, con congestión venosa y en algunos casos hemorragias en astilla.

Las etapas de la retinopatía hipertensiva mencionadas son por lo general no secuencial, y los signos de retinopatía que reflejan la etapa exudativa (por ejemplo, hemorragias de la retina) se pueden ver en los ojos sin características de la etapa arteriosclerótica. De hecho, signos de retinopatía hipertensiva pueden ser frecuentemente detectados en adultos que no son conocedores de ser hipertensos²⁷.

El estrechamiento arteriolar generalizado y los cruces arteriovenosos se relacionan con valores elevados de PA actuales y en el pasado, lo que sugiere que estas señales son marcadores persistentes de daño por la HTA mantenida de forma crónica en el tiempo.

Por el contrario, el estrechamiento arteriolar focal, hemorragias retinianas, microaneurismas y exudados algodonosos se han asociado con la presión arterial elevada de forma aguda o puntual, por lo que podría representar los cambios de presión arterial transitorios²⁸.

1.6 IMPORTANCIA CALIBRE VASCULAR RETINIANO.

El estudio de la retina es de interés tanto científico como clínico. Probablemente, el 80% de las entradas sensoriales en seres humanos se produce a través de la retina, implicando en su procesamiento cerca de 1/3 del encéfalo humano. La retina es una parte fácilmente observable del sistema nervioso central (SNC), para muchos es la porción más sencilla y mejor organizada del SNC, y el único lugar de nuestro organismo donde arterias y venas son observables de forma directa e incruenta, por tanto la retina es una ventana al SNC y al sistema vascular.

La microvasculatura de la retina comparte características anatómicas y fisiológicas con la microvasculatura de otros órganos, por ello la retina nos ofrece una ventana única y de fácil acceso para el estudio de la microcirculación y de los efectos que enfermedades que como la HTA o la DM tienen sobre ella.

La HTA provoca profundos cambios, tanto en la estructura como en la función de la microvasculatura. Estos cambios en la microvasculatura se han asociado a su vez, con lesiones en órgano diana (LOD) como enfermedad cardiovascular (ECV), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia ventricular izquierda y nefropatía, vistos en hipertensión²⁹⁻³¹.

Por otro lado, se piensa que los cambios en la microvasculatura, en concreto la vasoconstricción, la rarefacción y el estrechamiento y que están relacionados con el aumento de las resistencias vasculares periféricas, también desempeñan un papel clave en el desarrollo y patogénesis de la hipertensión.

1.6.1 Antecedentes del estudio de la retinopatía hipertensiva

La retina es el único lugar donde pueden observarse directamente imágenes de la microcirculación, lo que nos ofrece la oportunidad de estudiar in vivo la estructura y patología de la microcirculación y la oportunidad de detectar cambios relacionados con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Los vasos de la retina pueden observarse directamente a través de oftalmoscopia y también a través de fotografías de fondo de ojo, lo que permite registros duraderos de una serie de momentos durante un período determinado que pueden estudiarse con posterioridad. Además los últimos avances en fotografía digital de alta resolución y los programas informáticos de procesamiento de imágenes han permitido una medición cuantitativa y reproducible de los distintos cambios que se producen en la vasculatura retiniana.

Varios estudios histopatológicos han demostrado que las manifestaciones vasculares retinianas reflejan daño vascular debido al envejecimiento, la hipertensión arterial y otros procesos³².

Con la aparición del oftalmoscopio en el siglo XIX, se abrió la posibilidad del estudio de la retina humana y de la microcirculación de manera no invasiva. En 1988 Marcus Gunn

presentó una serie de observaciones vistas en la vasculatura del fondo de ojo en pacientes que habían sufrido un ictus³³. Los signos que él describía eran el estrechamiento arteriolar generalizado, los cruces arteriovenosos, exudados algodonosos, hemorragias intraretinianas y papiledema.

En 1974, Keigh y cols.³⁴ hacen el primer intento de relacionar estos signos con la supervivencia en pacientes con HTA, resultando que aquellos con retinopatía grado I era de 70%, respecto a una supervivencia del sólo 6% en aquellos con retinopatía grado IV.

Siguiendo los signos observados han sido propuestas otras clasificaciones para retinopatía hipertensiva y se han relacionado con un amplio espectro de enfermedad cardiovascular y mortalidad³⁵.

Aunque estas clasificaciones aportan un mejor y mayor conocimiento sobre la retinopatía hipertensiva, su aplicación a la práctica clínica no es siempre factible por varias razones. Primero, por que la secuencia natural de estos grados no está presente siempre, es decir que el grado III puede ser observado antes que el grado II; además el grado IV (papiledema) puede desarrollarse en pacientes con hipertensión maligna sin mostrar otros signos pertenecientes a grados más tempranos. Además los grados de retinopatía más severos son relativamente poco frecuentes en la población general, seguramente debido a mejor control de la PA en la población hipertensa desde hace ya unos años.

1.6.2 Métodos de medida del calibre vascular

Los retinógrafos digitales han revolucionado el estudio de las alteraciones en el fondo de ojo, se ha pasado de una valoración subjetiva con una visión limitada o parcial del fondo de ojo a una valoración mucho más objetiva, por la captación de una imagen que permite una valoración más global de la vasculatura del fondo de ojo.

Desde los años 70, se han venido desarrollando métodos semiobjetivos para la valoración de la vasculatura del fondo de ojo.

En 1974, Parr y Spears^{36,37}, desarrollan una técnica para la evaluación del estrechamiento arteriolar generalizado. Midieron todos los diámetros de columnas de sangre arteriulares en un área que comprende desde medio diámetro del disco óptico a un diámetro del disco óptico, desde el margen del disco. Se seleccionó esta región debido a que hay menos solapamiento entre vasos que cerca del disco o en el disco óptico, lo que hace que las mediciones sean más fiables. Los calibres arteriulares así medidos se convierten en un valor de suma que representa un calibre denominado “equivalente de la arteria central de la retina”

Posteriormente Hurbbard y cols.³⁸, aplicaron el método a las vénulas, obteniendo el “equivalente de la vena central de la retina”. Utilizando esta técnica, desarrollaron un sistema semiautomático para evaluar de forma más fiable y precisa el calibre vascular a partir de fotografía digitales de retina de alta resolución. A partir de esta metodología desarrollaron fórmulas para la obtención del calibre arteriolar retiniano (equivalente de la arteria central de la retina [CRAE]) y del calibre venular retiniano (equivalente venular retiniano [CRVE]) y para la obtención de su cociente (índice arteriovenoso [IAV]).

Posteriormente Knudtson y cols.³⁹ hacen nuevas mejoras para calcular estas medidas vasculares retinianas. Estos índices vasculares retinianos se han usado en varios estudios epidemiológicos a gran escala que han demostrado la reproducibilidad de estas medidas (coeficiente de correlación intraclase de 0,80 a 0,99), lo que evidencia que la fotografía digital retiniana es un método sensible y preciso para valorar cambios en la red vascular retiniana.

Pose et al.^{40,41} desarrollaron un método semiautomático, ART-VENA, para la determinación del calibre vascular retiniano y del IAV, obteniendo una buena reproducibilidad intra e interobservador. Con este método, valoraron las modificaciones del IAV con la edad y con cifras de PA sistémica elevada y su modificación con el tratamiento antihipertensivo. Observaron que el IAV disminuía con el aumento de la edad, era menor en pacientes hipertensos que normotensos, pero que se modificaba y aumentaba tras un período de seis meses de tratamiento antihipertensivo con un ARA-II que conseguía disminuir las cifras de PA. Esto se tradujo en que el IAV es un reflejo de la mejoría de la microcirculación en la retina y postula un posible valor pronóstico del IAV en enfermedades como la HTA

1.6.3 Determinantes del calibre vascular retiniano.

1.6.3.1 Edad

Uno de los hallazgos más consistentes respecto al calibre vascular retiniano es su asociación con la edad⁴⁰. Se estudió el calibre vascular en 20 recién nacidos a término de peso normal, obteniéndose un calibre arteriolar medio de 85,5 μm y un calibre venular medio de 130,0 μm . Estos valores se compararon con los resultados publicados previamente en en Sydney Childhood Eye Cohort⁴² en niños de 6 años de edad, en los que el calibre de arteriolas y vénulas de retina eran casi el doble (calibre arteriolar medio de 165,6 μm y calibre venular medio de 232,0 μm). Los datos disponibles de poblaciones adultas sugieren que mientras el diámetro venular permanece más o menos similar desde los 6 años en adelante, el calibre arteriolar continúa aumentando desde la infancia hasta la edad adulta, hasta los 40 años aproximadamente⁴².

Por último, entre los sujetos mediana edad y ancianos los datos procedentes de grandes estudios poblacionales han mostrado asociación inversa entre calibres vasculares de la retina y la edad.

Sin embargo, a pesar de la consistencia de esta asociación las diferencias absolutas en calibres entre las personas por encima de 80 años en comparación con aquellos que están entre 55-60 años están sólo en el orden de magnitud de 10-15 μm . En general, estos datos sugieren que después de un aumento inicial en calibres vasculares de la retina con la edad, desde la edad media en adelante, hay una disminución de los mismos.

1.6.3.2 Hipertensión:

Es la enfermedad sistémica que más fuertemente está relacionada con el calibre vascular retiniano. El estrechamiento de arteriolas de la retina es uno de los signos más precoces de la exposición mantenida a cifras de PA elevadas. Este hallazgo ha sido confirmado en múltiples estudios poblacionales^{39,43,44}. Datos de cohortes de estudios longitudinales muestran que el

estrechamiento arteriolar no está sólo relacionado con la exposición crónica a la HTA sino que puede preceder al desarrollo de HTA^{24,45}.

1.6.3.3 Diabetes Mellitus:

Se ha hipotetizado que la patología microvascular puede jugar un importante papel en la fisiopatología de la DM⁴⁶. Datos prospectivos del estudio ARIC y del Beaver Dam Study muestran que los individuos no diabéticos con AVR más pequeños tenían de un 50 a 70% más riesgo de incidencia de DM, con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular⁴⁷. El Beaver Dam Study ha mostrado que esta asociación es notablemente mayor en individuos con HTA⁴⁸. En el Rotterdam Eye Study se propone que esta asociación pueda ser debida a la dilatación venular retiniana en vez del estrechamiento arteriolar y se ha demostrado la asociación entre calibres venulares mayores con glucosa alterada en ayunas⁴⁹.

1.6.3.4 Dislipemia, obesidad y actividad física:

Aunque es un tema poco conocido, varios estudios han demostrado que variaciones en el calibre vascular retiniano puede estar asociado con la obesidad. Calibres venulares mayores, pero no calibres arteriulares, se han relacionado con medidas de obesidad (índice masa corporal mayores e índice cintura cadera) y dislipemia (mayores niveles de LDL y TG y niveles más bajos de HDL-colesterol)^{50,51}. Además, datos adicionales del Blue Mountains Eye Study indican que mayores calibres venulares pueden predecir la incidencia de obesidad en un periodo de 5 años, sugiriendo la existencia de disfunción microvascular en la patogénesis de la obesidad⁵². En relación a la obesidad está también la falta de actividad física, datos procedentes de Singapore Prospective Study Program, ARIC Study y Mesa han mostrado la relación consistente entre bajos niveles de actividad física y calibres venulares mayores⁵³⁻⁵⁵. Entre los posibles mecanismos que vinculan calibres venulares mayores y el desarrollo de obesidad están la inflamación, el estrés oxidativo, hiperleptinemia y la disregulación de óxido nítrico.

1.6.3.5 Aterosclerosis, inflamación y función endotelial:

La aterosclerosis es el proceso patológico clave que subyace en las enfermedades cardiovasculares. Varios son los estudios que han examinado la asociación entre calibres vasculares retinianos y la aterosclerosis^{50,51}, aunque dicha asociación no ha sido demostrada de forma consistente. En el estudio ARIC, IAV más pequeños se han asociado con placas carotídeas pero no con el grosor íntima media (GIM)⁵⁶. Por el contrario, en el estudio Rotterdam, si se ha visto asociación entre IAV más pequeños y GIM⁵⁰. Además en este estudio, IAV más pequeños se han asociado de forma independiente con incremento de rigidez arterial, marcador temprano de aterosclerosis. Pero el IAV es una medida compuesta y no revela cuál de los dos componentes, el equivalente a arteria central de la retina (CRAE) o el equivalente a la vena central de la retina (CRVE) está relacionado con su afectación, por lo que se ha sugerido que estas medidas sean examinadas de forma independiente. Los resultados de estos estudios no son del todo concluyentes, si se sabe de datos extraídos de estudios poblacionales

que, existe asociación entre calibre venulares mayores y varios marcadores de inflamación que incluyen la proteína C reactiva y recuento leucocitario⁵⁰.

1.6.3.6 Genética:

En el Beaver Dam Eye Study, se apunta que los calibres vasculares estaban más altamente relacionados entre familiares que entre aquellos individuos sin parentesco⁵⁷. Estos datos están en consonancia con los datos de un estudio reciente en gemelos, que muestra que el 70% de la variación en el calibre arteriolar y el 83% de la variación en el calibre venular se atribuye a factores genéticos⁵⁸. Los datos más recientes de Beaver Dam Eye Study, basados en la exploración del genoma, refuerza aún más la contribución genética a la variación en el calibre vascular retiniano, con independencia de la hipertensión y otros factores de confusión⁵⁹. Los investigadores demostraron que las regiones genéticas de ligamiento para calibres vasculares retinianos se solapan con regiones que se sabe están asociadas a la hipertensión, enfermedad coronaria, disfunción endotelial y vasculogénesis.

1.6.4 Relación entre circulación retiniana y enfermedades vasculares sistémicas:

1.6.4.1 Calibre vascular retiniano y enfermedades cerebrales

1.6.4.1.1 Ictus:

La microvasculatura retiniana comparte muchas características con la microcirculación cerebral, como el mismo origen embriológico, características anatómicas y fisiológicas (como la barrera hemato-tisular), por ello se ha sugerido que el calibre vascular retiniano puede aportar una visión sobre la patología vascular cerebral⁶⁰. En el estudio ARIC, IAV más pequeños se han asociado con un mayor riesgo de ACV, en especial con ictus isquémico⁶¹. En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), entre las personas con DM, un menor calibre arteriolar retiniano se asoció con un riesgo 50% mayor de mortalidad por ictus⁶²; además en este mismo estudio, calibres venulares mayores se han asociado con 1,7 veces más riesgo de mortalidad por ictus. La asociación entre ictus con el mayor diámetro venular de la retina, se confirmó con el estudio Rotterdam, donde un mayor calibre venular se asoció con un 12% más de riesgo de ictus y un 15% mayor de riesgo de ictus isquémico, mientras que el estrechamiento arteriolar retiniano no se asoció ni con el riesgo de ictus ni el riesgo de ictus isquémico⁶³.

Los estudios arriba mencionados se han centrado principalmente en el ictus isquémico, que comprende el 80% de todos los ictus. Con respecto al ictus hemorrágico, también hay trabajos que muestran que el calibre venular mayor se asocia con este subtipo de ictus⁶⁴.

1.6.4.1.2 Enfermedad cerebral de pequeño vaso:

En el estudio ARIC, en el Cardiovascular Health Study (CHS) y en el estudio Rotterdam, los cambios vasculares retinianos, incluyendo los signos de retinopatía y calibre vascular retiniano, se asociaron no sólo con el incremento en incidencia de ictus, sino también

con cambios subclínicos definidos en resonancia nuclear magnética (RNM), como infarto cerebral, lesiones en sustancia blanca y atrofia cerebral⁶⁵⁻⁶⁷. Por otro lado, datos procedentes de Rotterdam Scan Study han mostrado que las personas con mayor calibre venular presentaban un 70% más de riesgo de progresión de lesiones en la sustancia blanca periventricular y subcortical y un 59% de riesgo de infartos lacunares⁶⁸.

1.6.4.1.3 Deterioro cognitivo y demencia:

Hay datos que sugieren que la microvasculatura retiniana proporciona una oportunidad ideal para explorar las posibilidades de esclarecer la fisiopatología de la enfermedad cerebral relacionada con la edad, incluyendo el ictus y la demencia.

Varios estudios poblacionales han mostrado que cambios vasculares en la retina se relacionan con deterioro cognitivo^{69,71}. En el estudio ARIC, en pacientes sin ictus, los cambios vasculares en la retina se asociaron con peor función cognitiva⁷². En el Rotterdam Study, se observó que el mayor calibre venular retiniano se asoció con un mayor riesgo de demencia, en particular con demencia vascular, lo que está en línea con las observaciones en el ictus y enfermedad cerebral de pequeño vaso⁷³. Sin embargo, estos datos no apoyan el papel de la patología vascular subyacente al ensanchamiento venular retiniano en la etiología de la enfermedad de Alzheimer. El vínculo, por tanto, entre anormalidad vascular retiniana y enfermedad de Alzheimer, no es concluyente.

1.6.4.2 Calibre vascular retiniano y enfermedad coronaria

Varios son los estudios que sugieren que el calibre vascular retiniano predice enfermedad coronaria de forma más fuerte en mujeres que en hombres, posiblemente reflejando la mayor contribución de la enfermedad microvascular al desarrollo de enfermedad coronaria en la mujer⁷⁴. En el estudio ARIC, el IAV más pequeño se asoció con incremento de riesgo de incidencia de enfermedad coronaria e IAM en mujeres pero no en varones⁷⁵. En el Blue Mountains Eye Study, personas de mediana edad, de 49 a 75 años, con mayor calibre venular, tenían un riesgo 2 veces mayor de mortalidad por cardiopatía coronaria después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Además, en las mujeres, un calibre arteriolar más pequeño se asoció con un 1,5 veces mayor riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica⁷⁶. En el análisis combinado de Blue Mountains Eye Study y Beaver Dam Eye Study, arteriolas más pequeñas y vénulas mayores se asociaron con un 20-30% de incremento en el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria con independencia de factores de riesgo cardiovascular⁷⁷. Finalmente, varios estudios han demostrado que en la población general, calibres arteriulares más pequeños se han asociado con remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, determinado por RNM, incluso después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular^{77,78}. Estos hallazgos sugieren que el calibre vascular retiniano puede proporcionar una visión de anormalidad subclínica del miocardio de forma temprana.

1.6.4.3 Calibre vascular retiniano y enfermedad renal

Varios estudios experimentales han mostrado relación entre cambios patológicos en la retina y la vasculatura renal. Sin embargo, ha habido pocos estudios que hayan investigado

la asociación independiente entre anormalidades vasculares en la retina con enfermedad renal. Hasta ahora, los estudios se han centrado en signos cualitativos de retinopatía en relación con marcadores de disfunción renal^{80,81}. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que retinopatía y nefropatía puedan compartir vías patogénicas comunes (como por ejemplo la disfunción endotelial o la inflamación), incluso en individuos no diabéticos, y pone de manifiesto la necesidad de monitorizar la función renal en individuos con retinopatía. Más recientemente, datos procedentes del estudio MESA, en participantes de raza blanca, han mostrado que calibres arteriolares más pequeños se han asociado con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica⁸². Por otro lado, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se han visto que cambios en calibre vascular retiniano se asociaron tanto con incidencia de proteinuria grave como con parámetros morfológicos obtenidos de muestras de biopsia renal^{83,84}. De todos modos, se necesitan más estudios para confirmar estas asociaciones y aclarar la relación exacta entre los cambios vasculares en la retina y la enfermedad renal.

1.7 LIMITACIONES DE LA MEDIDA DEL CALIBRE VASCULAR RETINIANO

Si bien el análisis de imágenes de la retina proporciona interesantes posibilidades, su aplicabilidad en el ámbito clínico aún está por establecer, en parte debido a una serie de limitaciones metodológicas. En primer lugar, las fórmulas utilizadas para convertir calibres vasculares de forma individual en índices resumidos se basan en modelos empíricos. En segundo lugar, la investigación vascular de la retina se ha centrado en las diferencias en calibres vasculares retinianos entre grupos de personas. Para permitir el uso de la medición de la vasculatura de la retina como herramienta potencial para la estratificación de riesgo en el ámbito clínico, el análisis de la imagen del fondo de ojo debe producir resultados que permitan una evaluación de riesgo absoluto en pacientes individuales. La medición de calibres vasculares retinianos absolutos es muy importante para este desarrollo y requiere abordar la cuestión del efecto de magnificación de la fotografía de la retina, ya sea mediante la incorporación de una medida ajustada para compensar este efecto o mediante el uso de mediciones adimensionales⁵⁰. Si bien ya existen algunos métodos para ajustar la magnificación usando datos biométricos oculares, su aplicabilidad a las fotografías digitales de retina se desconoce.

En tercer lugar, los estudios basados en poblaciones han usado mediciones de calibres vasculares de la retina obtenidos a partir de una imagen de la retina. Sin embargo, se ha demostrado que el calibre vascular retiniano puede variar hasta un 15% dependiendo del momento del ciclo cardíaco en que la imagen fue tomada⁸⁵. Se requiere, por tanto una mayor estandarización para mejorar la precisión de estas mediciones.

En cuarto lugar, a pesar de la gran cantidad de datos sobre las medidas vasculares en el fondo de ojo en numerosos estudios poblacionales, falta por definir valores de normalidad que es fundamental para el desarrollo de una herramienta clínica.

Uno de los desafíos en extraer datos normativos usando estudios en poblaciones adultas ha sido la dificultad para controlar de forma completa el efecto de confusores sistémicos (como por ejemplo, hipertensión, DM, tabaco o medicación) en las mediciones de calibres vasculares retinianos. El estudio de calibre vascular retiniano en niños y adultos jóvenes sa-

nos, que están por lo general libres de estas influencias sistémicas, puede aportar una mejor comprensión sobre los datos de referencia para esta importante variable vascular. Por último, decir que las medidas del calibre vascular retiniano no reflejan la arquitectura tridimensional o los cambios funcionales de la microvasculatura retiniana.

1.8 ORIENTACIONES FUTURAS DE LA IMAGEN VASCULAR RETINIANA

Actualmente, existen esfuerzos para examinar nuevos parámetros vasculares retinianos en relación a enfermedades cardiovasculares. Se incluyen características topográficas locales y globales, incluidos ángulos de ramificación de vasos sanguíneos y tortuosidad de vasos. Estos nuevos parámetros vasculares son indicadores del diseño y desarrollo del sistema microvascular retiniano y puede ser reflejo de la microcirculación sistémica y cerebral. Se sabe que las variaciones en la geometría suceden en ciertas condiciones como por ejemplo con la DM; y variaciones similares pueden darse en enfermedades cardiovasculares que necesitan estudiarse más a fondo. Las nuevas tecnologías como el medidor de flujo por doppler o el análisis dinámico del diámetro de los vasos de la retina en respuesta a la luz parpadeante están haciendo posible examinar aspectos dinámicos y funcionales de la microvasculatura retiniana. Estos parámetros funcionales y dinámicos complementarán las medidas estáticas en la identificación de nuevas anormalidades vasculares retinianas que pueden servir de biomarcadores tempranos para la predicción de enfermedades cardiovasculares.



Justificación





2. JUSTIFICACIÓN

Patologías sistémicas como HTA y DM, así como procesos fisiológicos como el envejecimiento, producen cambios en el calibre vascular retiniano. La vasculatura retiniana comparte características anatómicas y fisiológicas con la microvasculatura cardio y cerebrovascular y de hecho se ha querido utilizar como marcador del estado y del riesgo de la enfermedad cardiovascular^{86,87}.

Los cambios en la microvasculatura han sido evaluados tradicionalmente por oftalmoscopia, sin embargo, los hallazgos obtenidos de esta manera son subjetivos y muy poco reproducibles con altas tasas de variabilidad interobservador (20-40%) e intraobservador (10-33%)^{3,88}, lo que hace que este método no pueda ser utilizado de forma fiable para la detección de alteraciones tempranas del fondo de ojo y la repercusión que determinadas enfermedades sistémicas pueden tener sobre el calibre de los vasos de la retina.

Con la introducción de la fotografía digital del fondo de ojo (FO) en las últimas dos décadas, los cambios vasculares pueden ser medidos y controlados de una manera más objetiva. Se ha aplicado la fotografía digital de FO a grandes cohortes de la población general, así como a población hipertensa, demostrando una reproducibilidad excelente para la detección cualitativa de signos de retinopatía bien definidos como hemorragias y exudados y una reproducibilidad algo más modesta para hallazgos más sutiles como el estrechamiento arteriolar focal y cruces arteriovenosos^{38,88,89}.

En las primeras clasificaciones de la retinopatía hipertensiva (Keith-Wagener 1939, Scheie 1953, Leisman 1957)^{34,90,91}, los estadios más precoces, especialmente el estrechamiento arteriolar, son los que presentan en su valoración una mayor subjetividad y una menor reproducibilidad. Entre otros motivos, porque el estrechamiento se basa en una estimación de la relación del calibre arteriolar con sus venas homólogas. En concreto, el estrechamiento arteriolar, se considera el signo más precoz y hallazgo más frecuente de la retinopatía hipertensiva, de hecho las guías europeas de HTA³ establecen una prevalencia de retinopatía grado II-III cercana al 80% en hipertensos de reciente diagnóstico^{20,92}, por lo que excluyen explícitamente estas alteraciones de la estratificación del riesgo vascular.

Si lo que queremos es evaluar los primeros cambios que se producen en el calibre vascular retiniano, se necesita un método claramente objetivo, que sea sencillo y específico, que pueda realizar inequívocamente esta valoración y que sea capaz de detectar los cambios precoces, tan frecuentes en la mayoría de pacientes hipertensos, con una alta reproductibilidad tanto interobservador como intraobservador, y que tampoco se vea afectado por el tipo de retinógrafo con que se realiza la fotografía o la luminosidad de la retinografía. Para evitar

esa imprecisión ya se han publicado otros métodos de valoración cuantitativa del calibre vascular retiniana pero que presentan también limitaciones^{38,93,94}.

Pose et al.⁴⁰, basándose en estos estudios previos, han desarrollado y publicado un método en 2005 para el cálculo del IAV de una manera semiautomática, obteniendo una buena reproducibilidad intra e interobservador. Se trata de un programa informático (ART_VENA) para medir el calibre vascular retiniano de forma cuantitativa y por tanto objetiva y mostrar los cambios precoces que acontecen en la vasculatura del FO con la edad y la HTA y que no se detectan en un examen oftalmológico rutinario. Además con este método, se ha podido demostrar que los cambios iniciales pueden regresar a los 6 meses con un control antihipertensivo adecuado, en concreto con losartán⁴¹.

Este método anteriormente descrito, es un método lineal, basado en modelos matemáticos, pero que no se adapta a la forma real del vaso pues considera que éste tiene una trayectoria rectilínea.

Por este motivo, con el fin de mejorar el método de medida del IAV, proponemos en este trabajo:

Por una lado un método basado en *snakes* o curvas elásticas, que se adaptan mejor a la forma real del vaso, que no es rectilíneo, sino que tiene una forma sinuosa, de ahí su nombre *snake* (serpiente en inglés). El modelo propuesto, además de seguir la dirección real del vaso, es capaz de realizar múltiples mediciones, logrando una aproximación más real al grosor del vaso en ese punto concreto que se está midiendo.

Por otro lado, teniendo en cuenta la laboriosidad que la medición semiautomática conlleva, se intenta la automatización de todo el proceso y de cada uno de los pasos que conlleva el cálculo del IAV, como paso previo y necesario a su aplicación a la práctica clínica.

Hipótesis y Objetivos





3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

- Es posible demostrar a través de fotografías digitales de fondo de ojo de pacientes hipertensos, una mejora objetiva en la microvasculatura retiniana en un corto periodo de tiempo (6 meses) con un ARA-II de vida media larga.
- El resultado del IAV a través del método *snakes* tiene como mínimo la misma sensibilidad y especificidad que el IAV calculado a través del método lineal, anteriormente validado.
- Podría obtenerse el IAV de forma automática, con resultados comparables a los obtenidos con el método semiautomático.

3.2 OBJETIVOS

- Confirmar la mejoría del IAV retiniano en una cohorte de pacientes hipertensos mal controlados tras 6 meses de tratamiento antihipertensivo y conseguir el control óptimo de cifras de PA. (Experimento 1).
- Relacionar las modificaciones del IAV con la medida ambulatoria de la presión arterial de 24 horas: PAS y PAD medias de los períodos de actividad, descanso, el total de 24 horas y la profundidad, obtenidos de un registro MAPA de 24 horas. (Experimento 1).
- Comparar los resultados del IAV obtenidos a través del método lineal (validado previamente) con el método *snakes* que se adapta mejor a la forma real del vaso sanguíneo, para validar éste último como método de medida del IAV retiniano. (Experimento 2).
- Finalmente, confirmar la concordancia de los resultados del IAV obtenido con el método *snakes* con el IAV obtenido de forma automática, con un sistema desarrollado por el Grupo de investigación VARPA, con el que colaboramos y con el fin de confirmar su validez en investigación clínica. (Experimento 3).



Material y Métodos





4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo está en el marco del estudio POS-TEL (Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, para evaluar los cambios en la microcirculación retiniana en pacientes hipertensos tratados con telmisartán).

Se trata de un estudio autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC); código del estudio: POS-TEL-2007-01 (Anexo 1).

Como comentamos se trata de un estudio observacional y prospectivo y multicéntrico realizado en condiciones de práctica clínica habitual.

En él han participado los Servicios de Medicina Interna de 5 hospitales de la Comunidad Autónoma de Galicia: el Hospital de Conxo en Santiago de Compostela, el Hospital del Barbanza en Ribeira, el Hospital Xeral Calde (actual Lucus Augusti) en Lugo y los Hospitales Abente y Lago y San Rafael, ambos en A Coruña.

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trata de pacientes hipertensos no controlados, bien sea hipertensos ya conocidos a los que no se les ha conseguido controlar las cifras de PA, como hipertensos de debut y que acuden de forma consecutiva a las consultas de Medicina Interna de los mencionados centros. Los pacientes pueden pertenecer al propio servicio de Medicina Interna, al que acuden de forma programada, o ser pacientes derivados de centros de atención primaria del área de influencia del hospital.

A los pacientes no se les aplicó ninguna intervención ya sea diagnóstica o de seguimiento que no fuera la habitual en la práctica clínica, a excepción de las fotografías de retina, pero que son necesarias por ser el instrumento de medida para el objetivo principal del estudio.

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes, hombres y mujeres, de edad igual o superior a los 18 años.
- Pacientes con el diagnóstico de HTA esencial grado 1 o 2, bien diagnosticados de novo o diagnosticados previamente pero que no hubiesen alcanzado cifras objetivo de control de PA ($\leq 140/90$), con independencia de si presentan otros factores de riesgo vascular y/o lesiones en órgano diana. ($<140/85$ mmHg en DM)

- Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en que no sea posible realizar fotografía digital de fondo de ojo, por presentar opacidad de medios como cataratas.
- Pacientes con defecto refractivo superior a 3 dioptrías de hipermetropía, miopía o astigmatismo o que hayan sido sometidos a cirugía intraocular previa.
- Pacientes diabéticos y/o hipertensos con retinopatía evolucionada.
- Pacientes en los que está desaconsejada la participación en el estudio a juicio del investigador.

4.4 HOJA DE INFORMACIÓN, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ASPECTOS ÉTICO LEGALES

4.4.1 Hoja de información al paciente y consentimiento informado

En el momento en que el paciente acude a la consulta de Medicina Interna bien de forma programada o bien derivado de un centro de Atención Primaria, se le explica de manera comprensible el objeto y características del estudio y se le invita a participar, informándole que su participación es voluntaria y no supondrá ningún cambio en su atención médica. Se le adjunta en ese momento una hoja de información del estudio (un único modelo) y un documento de consentimiento informado (anexo 2). Ambos documentos han sido aprobados por el CEIC.

En la hoja de información al paciente se incluye el título del estudio y una invitación a participar. Posteriormente se resume el objetivo principal del estudio y se describen los procedimientos de forma sencilla y comprensible. Se detalla que no son previsibles riesgos y no sufrirá molestia alguna, se remarca que las fotografías de la retina son un procedimiento no invasivo e indoloro. Se insiste en la confidencialidad de los datos y al final del documento se recoge la persona y la forma de contacto.

En la hoja de consentimiento informado, se incluye igualmente al comienzo, el título del estudio y a continuación el nombre completo del participante. En el primer punto se declara haber leído la hoja de información y aparece identificada la persona que ha suministrado la información y a la que se le han podido hacer las preguntas que el paciente haya considerado oportunas. Se hace constar que el paciente refiere haber comprendido que su participación es voluntaria y que da su conformidad para la participación en el estudio dando acceso a la utilización de sus datos en las condiciones detalladas. Podrá consentir expresamente para que el investigador conserve los datos de forma anónima una vez finalizado el presente estudio. Los participantes son conocedores de que pueden revocar el consentimiento en cualquier momento dirigiéndose al investigador principal (del que se entrega por escrito identificación y forma de contacto) y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

En el consentimiento consta la fecha y firmas del médico investigador y del paciente.

4.4.2 Aspectos ético legales

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008) y Buenas Prácticas Epidemiológicas (EE.UU. y europeas), así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal y el reglamento que la desarrolla.

El derecho de los pacientes a la confidencialidad ha sido respetado en todo momento. Tras la recogida de los datos, todos ellos se han codificados y analizados de forma anónima en los documentos del estudio. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio, cuando los procedimientos de verificación de datos exijan la inspección de esa información. Los datos de carácter personal no serán cedidos a terceros.

El protocolo ha sido sometido a la evaluación y aprobación del CEIC, previamente al inicio de la inclusión de los pacientes. Cualquier dato requerido por el protocolo podrá estar sujeto a auditorias por las autoridades competentes, pero la confidencialidad de los datos será siempre condición indispensable. El uso de los datos será única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades.

4.5 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Fármaco, dosis y vía de administración.

En el primer experimento, en que se administró telmisartán para conocer cambios en el IAV retiniano, se siguieron las recomendaciones de la ficha técnica del telmisartán. La dosis se ajustó a los requerimientos de cada paciente según criterio clínico. La decisión de prescribir el fármaco debía ser previa e independiente de la decisión de ofrecer al paciente la posibilidad de participar en el estudio y nunca debía de estar motivada por dicha posible participación.

Medicación concomitante.

Se podían prescribir o continuar los tratamientos precisos para las enfermedades concomitantes que presentase el paciente.

4.6 TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral se utiliza la fórmula $n = \frac{k^2 Npq}{e^2 (N-1) + k^2 pq}$, donde n es el tamaño muestral a calcular, k una constante que depende del nivel de confianza, N el tamaño de nuestro “universo de estudio”, p el porcentaje de individuos con la característica a estudiar, q el resto de incluidos ($p-1$) y e el error muestral que se está dispuesto a asumir.

Como nuestro nivel de confianza es del 95%, el valor de k es de 1,96. En el área geográfica donde se realiza el estudio hay 434000 individuos (N). La característica a estudiar es el aumento del índice arterio-venoso en pacientes hipertensos mal controlados a seguimiento en las consultas de medicina interna. Debemos tener en cuenta que aproximadamente el 35% de los pacientes generales son hipertensos y que de ellos hasta un 50% pueden estar mal controlados⁹⁵, así mismo el índice arterio-venoso puede aumentar en aproximadamente el 75% de los hipertensos según la evidencia científica disponible en la actualidad⁴¹. Con estos datos estimamos la prevalencia de la característica objeto de estudio en el 13% (p). El error muestral que asumimos es del 5%. Aplicando la fórmula el tamaño muestral necesario es de 173 pacientes.

4.7 ANÁLISIS DE DATOS

4.7.1 Análisis de variables

La recogida de datos se realizó en una primera visita tras la verificación de los criterios de selección del paciente y en 6 visitas de seguimiento que se realizaron mensualmente. La variable principal, estudio de la microcirculación retiniana, fue evaluada en la primera y última visita, realizándose fotografías del fondo de ambos ojos.

Análisis de la variable principal

Se calculó el porcentaje de pacientes en los que el índice arteria-vena de la retina aumentaba entre la visita final (mes 6) y la visita basal.

Análisis de las variables secundarias

- Se calculó el cambio medio en el diámetro arteriolar de la retina entre los valores de la visita final (mes 6) y los valores presentados en la visita basal.
- Se calculó el cambio medio en el diámetro venular de la retina entre los valores de la visita final (mes 6) y los valores presentados en la visita basal.

4.7.2 Metodología estadística

Se incluye la estadística descriptiva y la estadística inferencial. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas se utilizó la media, la desviación típica, la mediana, el mínimo y el máximo.

La gran mayoría de variables analizadas son de tipo cuantitativo. Para la comparación de subgrupos de pacientes se utilizaron para las variables cuantitativas pruebas no paramétricas (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis).

La comparación de variables cuantitativas en datos emparejados se realizó a partir de pruebas no paramétricas (Wilcoxon o Friedman), o paramétricas según las características propias de las variables en estudio. Para las variables cualitativas se realizó la prueba de la Chi-cuadrado y la prueba de McNemar en caso de datos emparejados.

Se realizó un modelo de regresión logística para posibles factores asociados a los cambios observados en la microcirculación retiniana. Las diferencias significativas son analizadas con los residuos tipificados corregidos

Los cálculos fueron realizados con el programa IBM SPSS® Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

4.8 PERÍODO DE OBSERVACIÓN

El período de observación de cada paciente fue de 6 meses, una vez iniciado el tratamiento, realizándose visitas mensuales.

Se siguieron las recomendaciones de la ficha técnica del telmisartán y la dosis se ajustó a los requerimientos tensionales de cada paciente y al juicio clínico del investigador.

La decisión de prescribir el fármaco del estudio debía ser previa e independiente a la decisión de ofrecer al paciente la posibilidad de participar en el mismo. La prescripción fue únicamente determinada dentro de la práctica clínica habitual.

Se podían prescribir o continuar los tratamientos precisos para las enfermedades concomitantes que presentase el paciente o para la enfermedad en estudio.

4.8.1 Procedimientos en las visitas

Los datos de las visitas son recogidos en un cuaderno de recogida de datos (CRD), (anexo 3), que se han distribuido en los 5 centros que ha colaborado para que la recogida de datos sea homogénea en todos ellos. A cada paciente se le asigna un código para el seguimiento e identificación de sus datos por las personas autorizadas del equipo investigador.

Se realizaron visitas mensuales durante 6 meses.

En la visita inicial se verificaron los criterios de inclusión y exclusión. Se explicó el estudio y los procedimientos del mismo y se firma la hoja de consentimiento informado.

4.8.1.1 En la visita basal y final

- Se realizó exploración clínica y anamnesis: recogida de factores de riesgo cardiovascular y existencia de lesión en órganos diana, historia familiar de enfermedad cardiovascular, existencia de enfermedades y tratamientos concomitantes; exploración física completa con determinación de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura y auscultación cardio-pulmonar. Palpación de pulsos. Recogida de historia de tabaquismo, sedentarismo.
- Determinación analítica de sangre con al menos 8 horas de ayuno, que incluía:
 - Hemograma: recuento leucocitario, de hematíes y plaquetas, volumen plaquetario medio (VPM), fórmula leucocitaria, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), fibrinógeno.

- Bioquímica con perfil colesterol completo (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos), glucosa, HbA1c (en caso de DM), urea, creatinina, ácido úrico.
- Analítica de orina para detección de microalbuminuria a través del cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de primera hora de la mañana. Se considera microalbuminuria los valores del cociente albúmina/creatinina de entre 30-300 mg/g.
- Tras un reposo en sedestación de al menos 5 minutos, se medía sólo en la primera visita, la PA en ambos brazos; para excluir aquellos casos con diferencia de PAS >20 mmHg y diferencia de PAD >10 mmHg.

Se seleccionó en esta primera visita el brazo con mayor PA para toma de medida clínica de la PA en las sucesivas visitas. Se utilizó un esfigmomanómetro automático y oscilométrico OMRON modelo 705CP-II con un manguito de tamaño adecuado y adaptado a la circunferencia de brazo del paciente.

En el brazo seleccionado se realizó la determinación de PA en consulta. Se hicieron 3 medidas separadas entre sí de 2 a 3 minutos y siempre tras un reposo en sedestación de al menos 5 minutos. El paciente debía de estar sentado, con el antebrazo apoyado en ángulo de 90 grados con el brazo y la palma de la mano extendida hacia arriba.

La cifra que considerábamos era la media de las 3 determinaciones.

- Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) durante 24 horas. Se utilizó un monitor ambulatorio de medida de PA Space Labs modelo 90207. Se registraron medidas cada 20 minutos durante el período de actividad y cada 30 minutos durante el período de descanso.
- Exploración cardíaca: ECG y ecocardiograma.
- Fotografía digital de fondo de ojo, en ambos ojos, tras doble dilatación pupilar con tropicamida y fenilefrina. Al cabo de 20-30 minutos de la instilación de las gotas se realiza una fotografía de fondo de ojo de ambos ojos de cada participante, en 50 grados y en color, centrada en papila. Se utilizó la cámara de fondo de ojo Topcon R TRC 50 IX, con una resolución de 1280 x 1024 píxeles para un contraste adecuado que permita la distinción de los vasos.

En función de las cifras tensionales que el paciente presenta en la primera visita se pauta telmisartán 40, 80 o 160 mg/día. Por lo general, si HTA grado 1 (PA: 140-159 y/o 90-99 mmHg) se pauta telmisartán 40 y si HTA grado 2 (PA: 160-179 y/o 100-109 mmHg) se pauta telmisartán 80.

En función del perfil circadiano por la MAPA de 24 horas se indicó tomar el fármaco al levantarse (en caso de paciente dipper) o al acostarse (en caso de paciente no-dipper o risser).

4.8.1.2 En las visitas intermedias:

Los pacientes se controlaban una vez al mes durante 6 meses.

En cada una de las visitas intermedias se determinaban las cifras de PA en el brazo seleccionado. Con el paciente en sedestación, en reposo al menos durante 5 minutos, se realizaron tres determinaciones separadas entre sí 3 minutos y calculamos la media, que es la cifra que considerábamos para tomar cualquier decisión para la modificación del tratamiento en cada visita.

Con la media de PA en clínica determinamos si el paciente presentaba cifras objetivo de control de PA. Si no se conseguían objetivos de control de PA se aumentaba dosis de telmisartán y en el caso de que ya tuviera la dosis máxima se añadía hidroclorotiazida de 12,5 mg a 25 mg hasta conseguir objetivo.

Si en las sucesivas visitas la PA permanecía por encima de valores normales se añadía un betabloqueante, coropres, de 6,25 mg a 12,5 mg en función de las necesidades de dosis para alcanzar objetivo control de PA.

En cada una de estas visitas se recogía, además, si el paciente presentaba cualquier tipo de efecto secundario en relación a la medicación.

4.9 DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

4.9.1 Monitorización de la PA durante 24 horas

Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) durante 24 horas. Se utilizó un monitor ambulatorio de medida de PA Space Labs modelo 90207. La medida de PA se basa en la técnica oscilométrica, el sistema consta de una unidad ambulatoria de monitorización que el paciente lleva consigo durante las 24 horas del registro, y la unidad de recuperación de datos, para lo que se conecta la grabadora a un ordenador con el software necesario una vez realizado el registro.

La unidad de monitorización dispone de 3 niveles de programas, un modo operativo básico, un modo de cambio de parámetros de prueba y una configuración del modo del sistema.

Mediante el modo de cambio de parámetros de prueba se ajustan los parámetros que determinarán la operatividad de la unidad de monitorización cuando se ejecuta la lectura de presión arterial.

En este estudio se establecieron a priori, para la inicialización del registro, dos períodos: uno desde las 7 horas de la mañana hasta las 23 horas y que consideramos como período diurno o de actividad y otro período que abarca desde las 23:01 horas hasta las 6:59 horas del día siguiente y que consideramos como período nocturno o de descanso. Se registraron medidas cada 20 minutos durante el período de actividad y cada 30 minutos durante el período de descanso.

Se colocó el manguito en el brazo no dominante. El manguito debe ser tener un tamaño adaptado al perímetro del brazo (tamaño de 17-26 cm, 24-32 cm y 32-42 cm para adulto pequeño, estándar y grande respectivamente), se coloca por encima de la flexura del codo, dejando 1-2 cm de distancia. Hay una marca impresa en el brazalete que señala el lugar de la arteria humeral, para facilitar la transmisión de la pulsación de la arteria a la grabadora.

El cable del manguito se lleva por detrás del cuello y conecta con la grabadora que suele llevarse a la altura de la cintura, el cable no debe tener dobleces.

Se les dió instrucciones a los pacientes para que realizasen sus actividades diarias normales pero que se abstuvieran de realizar ejercicio extenuante o tomar una siesta. Se indicó a los pacientes que en el momento de inflar el manguito deberían de permanecer en reposo con el brazo inmóvil relajado, sin flexionarlo y sin coger pesos. Durante el día se programó un aviso acústico previo a la toma de PA para permitir que el paciente cese la actividad laboral o física que esté realizando con el brazo a fin de evitar tomas erróneas. En caso de producirse una toma errónea el propio programa realiza automáticamente una segunda toma, al cabo de 2 minutos de la previa. Durante el período de descanso anulamos este aviso para permitir un reposo más fisiológico. Se programó también el denominado “modo ciego” por el que las medidas de PA no son visualizadas por el paciente, para evitar la influencia que ello puede tener sobre el registro.

Se les indicó a los pacientes que anotaran las horas de acostarse y levantarse por que a la hora de descargar los datos de la grabadora en el ordenador es importante realizar una sincronización adecuada al periodo real de actividad y descanso del paciente. Incluso es útil anotar la hora, actividad y estado general en algunas tomas determinadas para una mejor interpretación.

Consideramos un registro no válido y por tanto había que repetirlo si, la duración del registro es de menos de 24 horas de duración, si se han obtenido menos del 80% de las medidas programadas y si faltan datos durante más de 2 horas consecutivas. También si los datos se han obtenido durante un horario irregular de actividad-descanso durante el registro.

En el estudio se consideraron los siguientes parámetros de la MAPA de 24 horas:

- PAS media de 24 horas y su desviación estándar (DE).
- PAD media de 24 horas y su DE.
- PAS diurna y su DE.
- PAD diurna y su DE.
- PAS nocturna y su DE.
- PAD nocturna y su DE.
- Frecuencia cardíaca media de 24 horas y su DE.
- Frecuencia cardíaca media diurna y su DE.
- Frecuencia cardíaca media nocturna y su DE.
- Descenso nocturno^(*) de PAS o profundidad sistólica
- Descenso nocturno^(*) de PAD o profundidad diastólica.

(*) El descenso nocturno o profundidad es el porcentaje de descenso de la PA durante el período de descanso con respecto a la media de la PA durante el período de actividad.

Se consideró control adecuado de la PA por MAPA según las guías de ESH/ESC 2013³. (tabla 1).

	PAS	PAD
Período de 24 horas	130 mmHg	80 mmHg
Período de actividad	135 mmHg	85 mmHg
Período de descanso	120 mmHg	70 mmHg

Tabla 1

En cuanto al patrón nocturno (tabla 2), se considera normal la reducción de los valores de PAS y PAD de entre un 10-20% durante el período de descanso respecto al período de actividad (patrón dipper). Se considera patrón dipper extremo cuando hay un descenso del más del 20% de la PA en período de descanso respecto al período de actividad; patrón no-dipper cuando hay una reducción de menos del 10% de la PA y patrón riser cuando hay incremento de la PA durante el período de descanso.

Descenso nocturno de PA	Patrón
>20%	Dipper extremo
>10%	dipper
<10%	No dipper
<0%	Riser

Tabla 2

4.9.2 Exploración cardíaca

Estudio electrocardiográfico

Se registraron las derivaciones convencionales del plano frontal (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) y horizontal (V1-6). Se analizó en todos los casos el ritmo, la frecuencia cardíaca, presencia de bloqueo rama derecha e izquierda, bloqueo auriculoventricular, presencia de onda Q y signos de hipertrofia ventricular izquierda, siguiendo los criterios de Sokolov y Cornell.

Estudio ecocardiográfico

El estudio ecocardiográfico fue realizado usando un aparato Esaote Biomédica SIM 7000 CFM Challenge. Se usaron imágenes bidimensionales en tiempo real para obtener los mejores cortes para la imagen en modo M.

Se realizó el estudio ecográfico usando un aparato Esaote Biomédica SIM 7000 CFM Challenge. Se realizó en modo M guiado por la imagen bidimensional en tiempo real. Habi-

tualmente todos los registros se obtienen con el sujeto en diferentes grados de decúbito lateral izquierdo para poder visualizar las distintas estructuras cardíacas. En algunos casos, el estudio se completó con el paciente en otras posiciones, que ofrecían imágenes complementarias a las obtenidas con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Los cálculos se realizaron de forma automática en todas las posibilidades de imagen. La distancia entre dos cursores se expresaba de forma gráfica en la pantalla expresándose en mm.

Los parámetros obtenidos en el estudio ecocardiográfico fueron fracción de eyección, espesor del septo interventricular, espesor de la pared posterior y alteración de la función diastólica ventricular medida por el cociente onda E/A menor de 1.

4.9.3 Estudio del fondo de ojo por retinografías.

Como se comentó con anterioridad, unos 20-30 minutos antes realizar la fotografía de fondo de ojo, se instilan dos gotas de tropicamida y dos gotas de fenilefrina para dilatar la pupila y valorar mejor el FO. La fotografía se realiza con un ángulo de 50 grados, en color y centrada en la papila del nervio óptico. Se utilizó la cámara Topcon R TRC 50 IX, con una resolución de 1280 x 1024 píxeles. Todos los participantes tenían medios transparentes y no podían tener un defecto refractivo superior a 3 dioptrías de hipermetropía, miopía o astigmatismo. La medición del diámetro de los vasos y del IAV en las fotografías digitales del fondo de ojo se realiza a través de la aplicación informática vía web denominada SIRIUS.

4.9.3.1 La aplicación informática SIRIUS

Esta aplicación informática es la herramienta fundamental que nos permite realizar la medida del ancho de los vasos que finalmente nos permite calcular el índice arteriovenoso (IAV) retiniano. Se trata de una aplicación vía web⁹⁶, por lo tanto se puede acceder a ella en cualquier momento, por distintos usuarios de distintos centros y de localizaciones geográficas diversas, desde diferentes equipos y plataformas de trabajo (Windows, Linnux, Mac). Figura 1.

La aplicación tiene un servidor, por lo que el software y los datos están centralizados en una localización. Desde diferentes centros médicos se pueden introducir imágenes en la aplicación y a su vez la información resultante del procesado de imágenes puede ser vista por diferentes usuarios a través de internet. El usuario solicita información al servidor web y recibe los datos a través de un buscador web por lo que no se necesita instalar ningún software específico para obtener los servicios de la aplicación web y el usuario, como comentamos, puede acceder a SIRIUS desde cualquier aplicación vía internet.

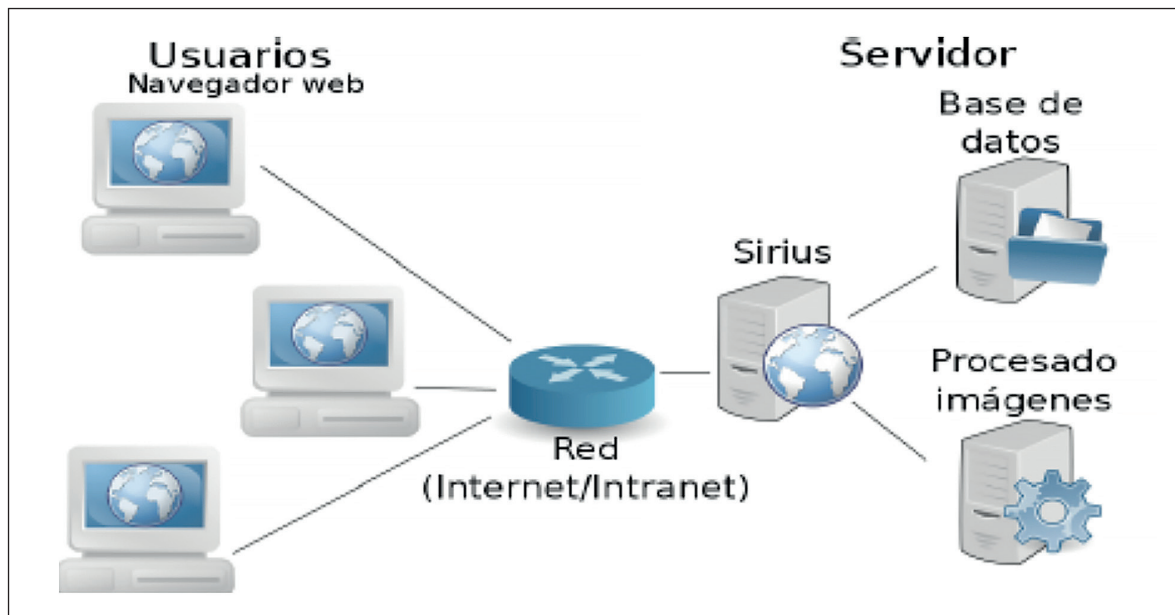


Figura 1. Esquema general del funcionamiento de Sirius.

Este sistema consta de 4 ramas, cada una con un propósito específico y que garantizan la independencia del usuario.

1ª rama, la de acceso a los datos: se trata de una base de datos en la que éstos pueden ser recuperados y pasados a la aplicación.

2ª rama, la de acceso a la aplicación: a través de esta rama el servidor ejecuta el programa pedido y envía los resultados a la rama de presentación.

3ª rama, la de presentación: a través de ella los datos se transforman de modo que sean comprensibles para el usuario.

4ª rama, la del usuario: donde se visualizan los resultados.

El hecho de que esta aplicación informática sea vía web para trabajar en las diferentes tareas requeridas, presenta importantes ventajas pues los usuarios sólo necesitan un navegador web para usar la aplicación por lo que cualquier mejora en el software tiene lugar en la zona del servidor, de modo que los usuarios no necesitan actualizar los programas cada vez que haya una modificación.

4.9.3.2 Medición del IAV

Una vez introducidas las fotografía de fondo de ojo en la aplicación informática podemos realizar la medida de los parámetros que nos llevan al cálculo del IAV.

Para ello es importante que la región de interés en que esté centrada la fotografía sea la papila del disco óptico.

Los pasos a seguir para el cálculo del IAV son los siguientes:

1. Localización y marcación de la papila del nervio óptico.

2. Marcación de radios concéntricos a la papila.
3. Marcación por el programa informático de los puntos de intersección que resultan de la unión de los vasos con los radios concéntricos a la papila.
4. Medición del diámetro de los puntos de los vasos marcados.
5. Selección de los puntos anteriormente marcados y clasificación como arteriola o vénula.
6. Cálculo del IAV.

El programa permite dos opciones para la determinación del IAV, el modo semiautomático y el modo automático. En ambos casos, el programa realiza sin intervención del usuario, la extracción de los vasos que se van a medir, la medición del ancho de los vasos y el cálculo del IAV. (Figuras 2,3 y 4)

Con el modo semiautomático, el usuario debe seleccionar los bordes de la papila y los radios de interés en los que se van a realizar las mediciones, además debe clasificar los puntos de intersección con los vasos como arteriola o vénula.

Con el método automático todos los pasos los realiza la aplicación.

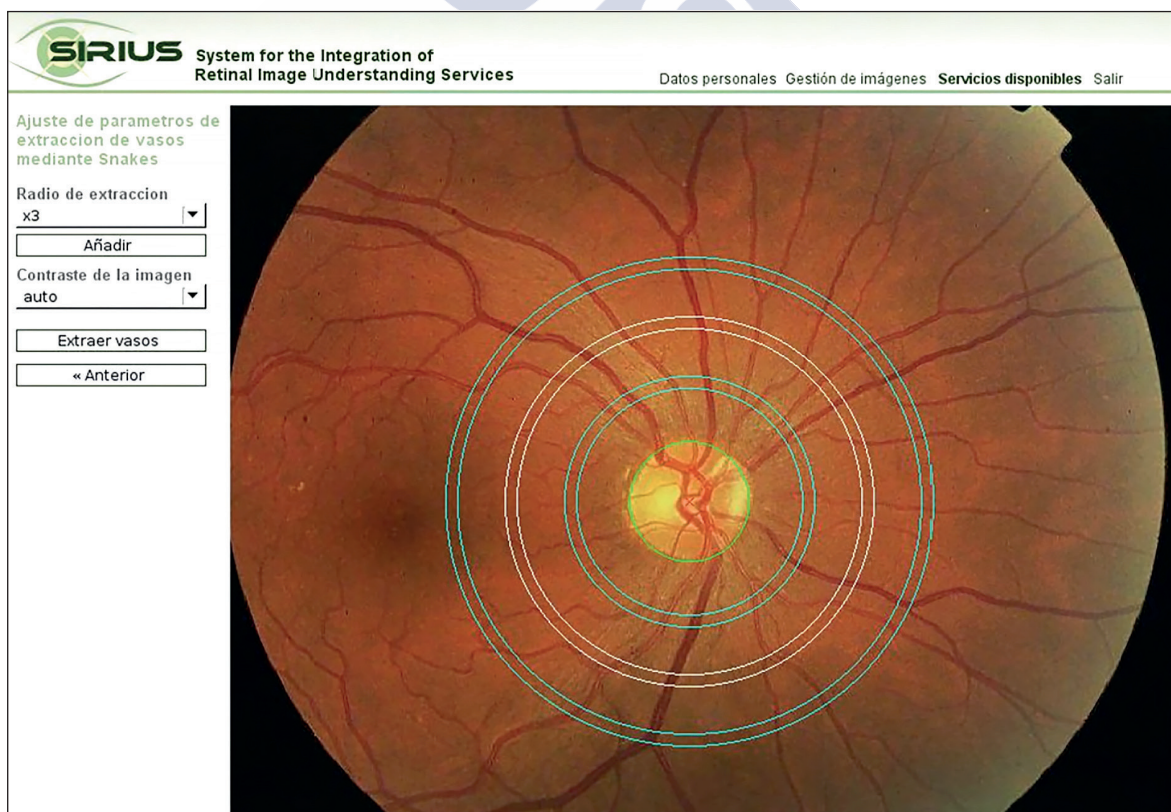


Figura 2. Selección de radio y marcación de círculos al nervio óptico

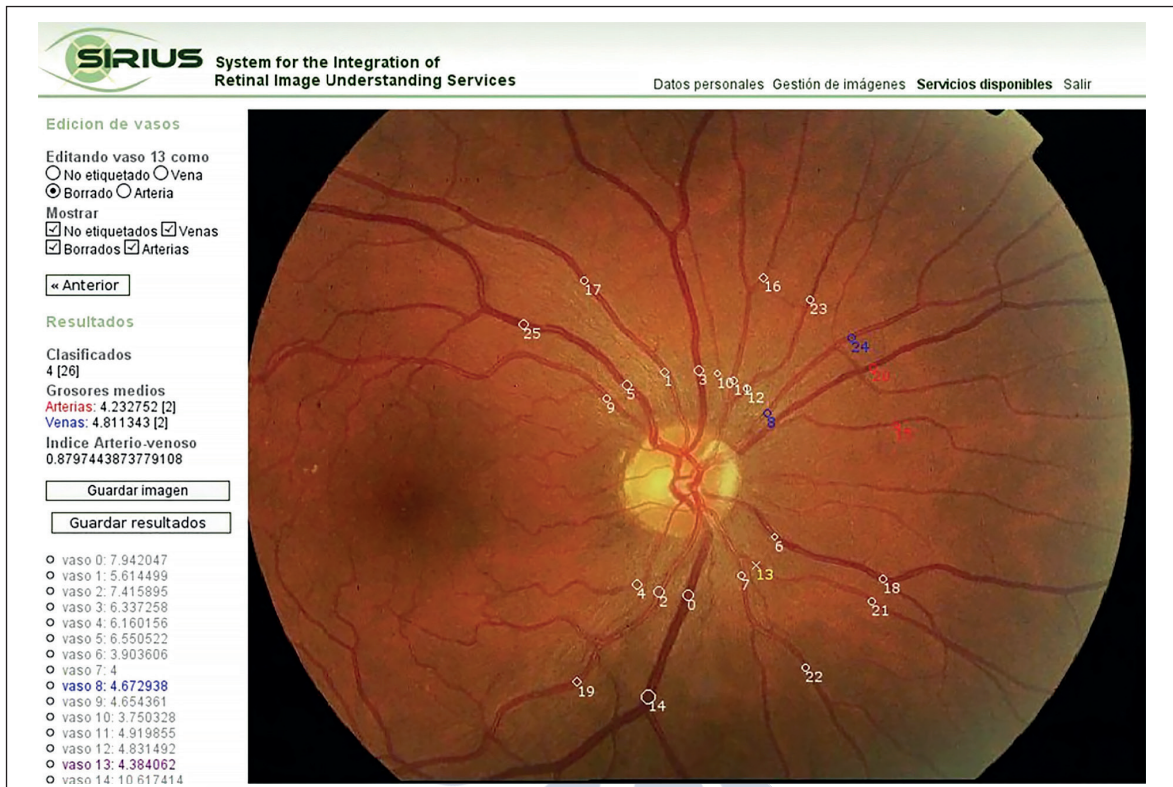


Figura 3. Etiquetado de los vasos como arteria o vena

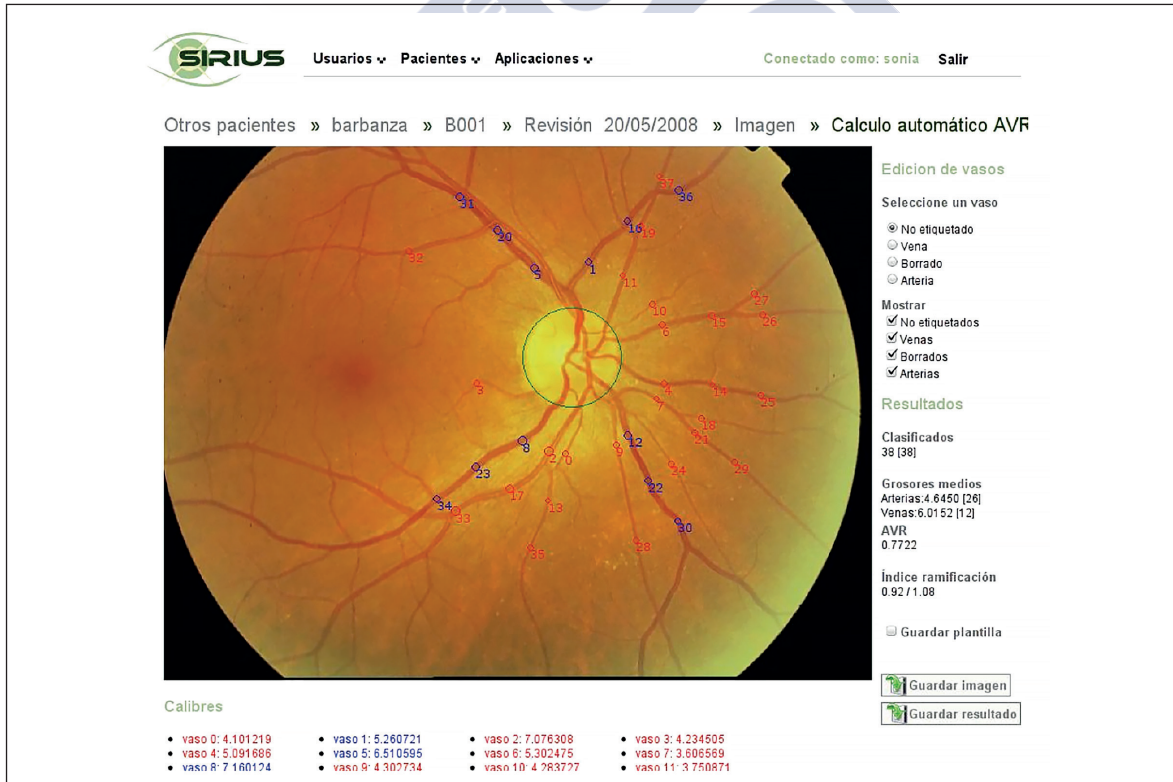


Figura 4. Cálculo IAV. Paso final en donde se han obtenido los segmentos vasculares que se van a medir, la clasificación en vénula (azul), arteriola (rojo), calibre de los vasos (parte inferior imagen) y la medición de IAV (AVR en la imagen, del inglés Arterio Venous Ratio)

4.10 MÉTODOS DE MEDIDA DEL CALIBRE VASCULAR RETINIANO

4.10.1 Método semiautomático:

En la determinación del IAV de forma manual, el usuario debe localizar y marcar con un círculo la papila del nervio óptico (figura 5a), a continuación se marcan circunferencias concéntricas al disco del nervio óptico, de diámetros 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5... veces el diámetro de la papila del nervio óptico previamente definida (figura 5b). Estos círculos van a cortar a los vasos sanguíneos en distintos meridianos o intersecciones que son clasificados por el usuario como arteriola o vénula y se rechazan aquellos puntos que al corte no sean claramente perpendiculares al vaso (figuras 5c y 5d). El programa mide cada vaso en el punto de corte seleccionado, obtenemos así el número total de puntos medidos para arteriolas y para vénulas, así como el promedio del diámetro arterial, promedio del diámetro venoso e índice arterio-venoso, que es el resultante de dividir promedio arteriolar entre venular.

Para realizar este cálculo se han de seleccionar al menos las medidas de 10 puntos de corte con arteriolas y 10 puntos de corte con vénulas.

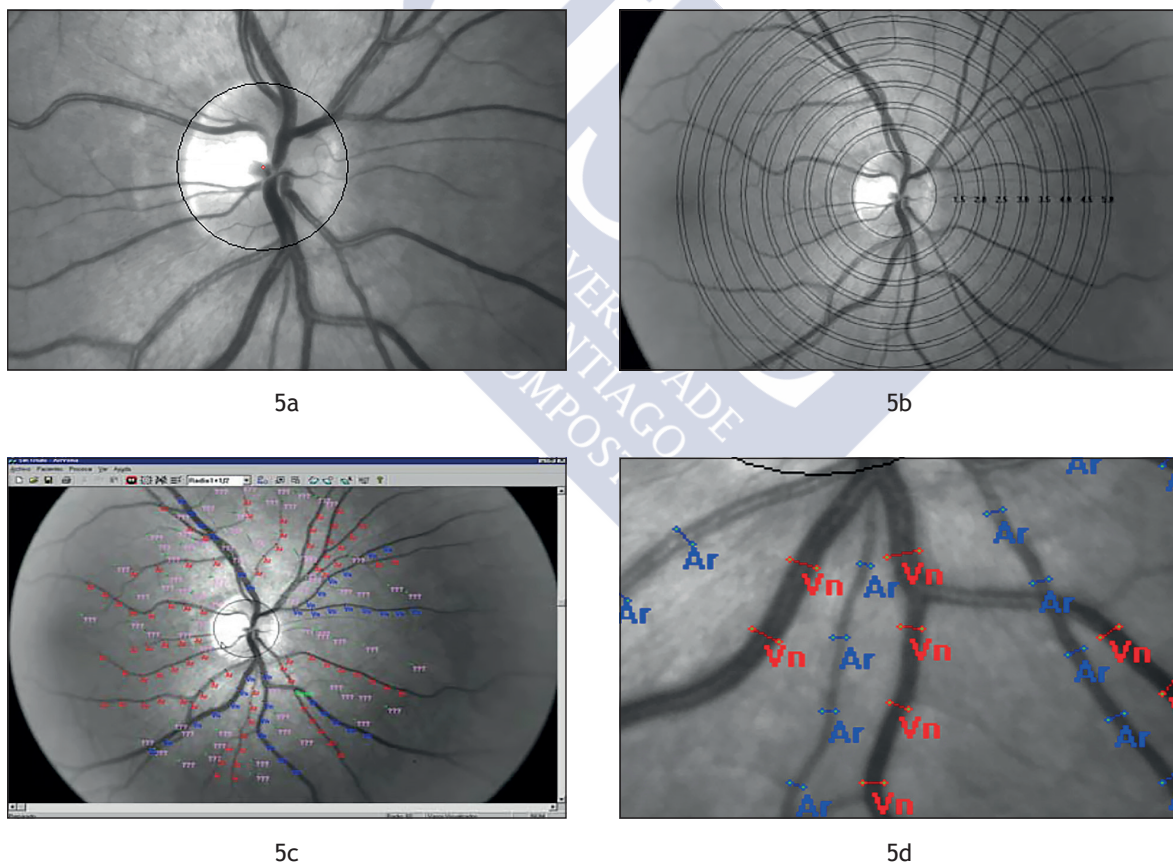


Figura 5. (a) Círculo papilar de referencia; (b) Círculos concéntricos; (c y d) Selección de puntos de medida e identificación de arterias y venas

El programa SIRIUS realiza la extracción de los puntos de los vasos que resultan de la intersección con las circunferencias concéntricas a la papila del nervio óptico, la medición del ancho de cada vaso en el punto de corte seleccionado, el número total de puntos medidos

para las arteriolas y para las vénulas, así como el promedio del diámetro arteriolar, del diámetro venoso y el IAV que es el resultado de dividir el promedio del calibre arteriolar por el promedio del calibre venoso. (Figura 6)

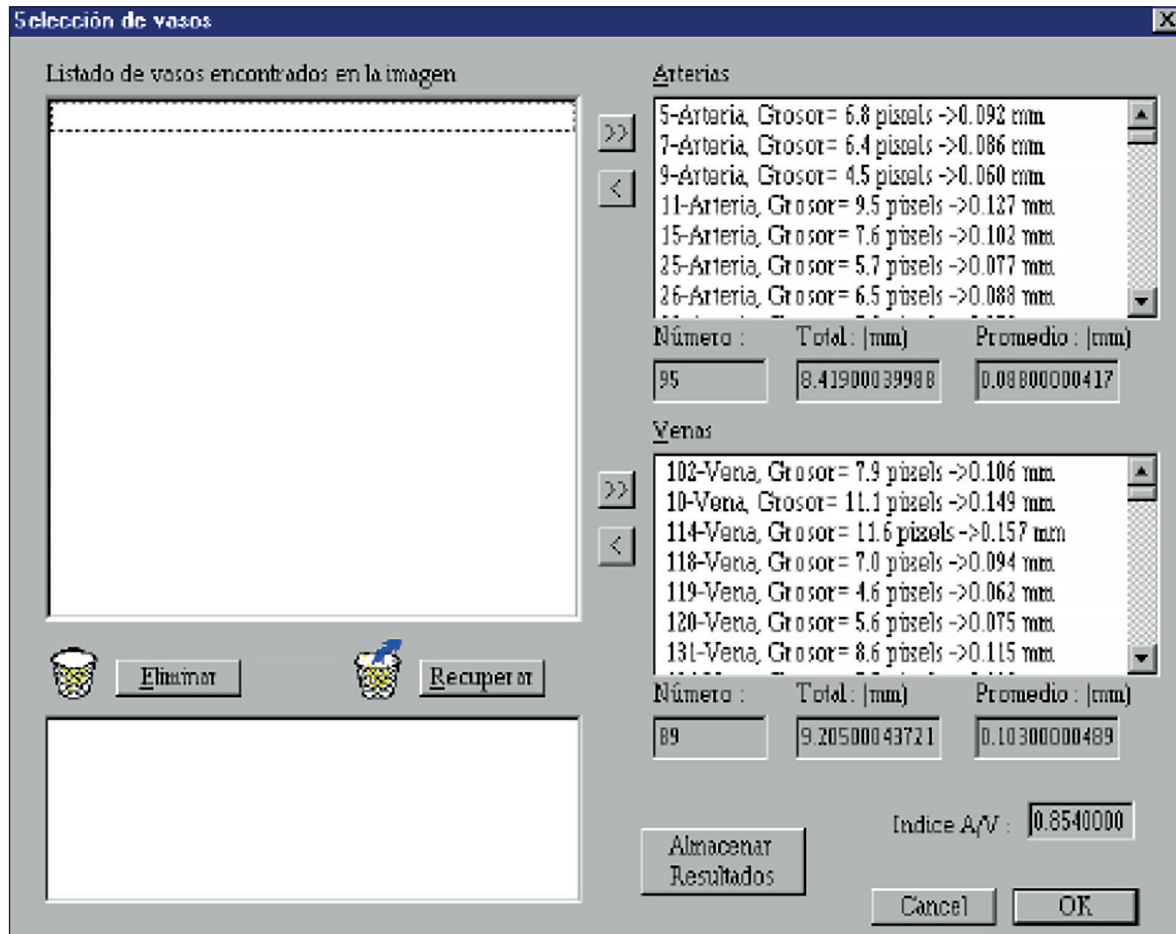


Figura 6. Resultado de medidas de calibres de puntos de corte seleccionados de arteriolas y de vénulas, número de vasos seleccionados e IAV resultante final

La extracción de los vasos y la medición del diámetro de los mismos, SIRIUS lo hace a través de dos métodos, el método lineal ya previamente validado y el método *snakes* que hemos validado a través de este experimento. La metodología usada por parte del usuario en ambos métodos es la misma, lo que varía es cómo el programa informático detecta y mide los vasos según qué método estemos utilizando, lineal o *snakes*.

En la selección y clasificación de los vasos como arteriola o vénula por parte del usuario se ha de tener en cuenta que, se tienen que seleccionar aquellos puntos de vasos que se adapten al diámetro del segmento seleccionado, desechando aquellos que infra o sobreestimen el ancho real del vaso. Se debe intentar una selección de los vasos de forma homogénea en los cuatro cuadrantes de la fotografía. Evitar seleccionar aquellos de diámetros muy extremos que puedan dar sesgos así como las zonas de cruce arteriovenoso y bifurcaciones.

4.10.1.1 Método semiautomático lineal

Es el método diseñado y validado para el cálculo del IAV y que utilizábamos hasta el momento para tal fin^{40,97}.

La medición se realiza mediante un programa informático denominado ART_VENA que ha sido diseñado específicamente para medir los diámetros de los vasos sanguíneos en las imágenes digitales de fondo de ojo. El programa consta de 3 módulos diferenciados.

Interfaz con el usuario: Entorno de ventanas mediante el que es posible acceder a las diferentes opciones del programa. (Figura 7)

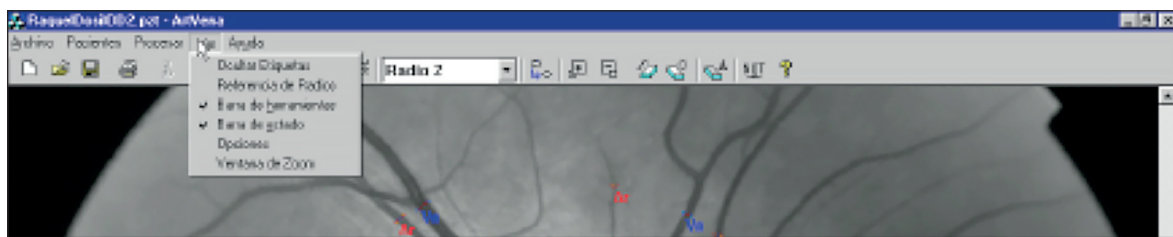


Figura 7. Interfaz con el usuario

Medición automática del diámetro de los vasos de la retina: A través de un subprograma denominado *retina.exe*, que es el encargado de localizar los vasos sanguíneos en las imágenes de fondo de ojo. El programa recibe como entrada secuencias de niveles de gris de la imagen que se está analizando, correspondientes a circunferencias centradas y concéntricas al disco del nervio óptico. Como salida se obtienen las localizaciones de los vasos y sus grosores.

Almacenamiento en base de datos: Se diseñó una base de datos dentro del programa específicamente para que puedan ser guardados los resultados obtenidos en cada paciente para su posterior análisis.

El proceso de cálculo de grosores de los vasos sanguíneos consta de dos fases.

En una primera etapa se realiza la detección de bordes en coordenadas polares. Para ello se toma como datos de entrada un conjunto de varias secuencias de niveles de gris, correspondientes a píxeles localizados sobre circunferencias centradas en el nervio óptico, de radios muy próximos, (figura 8a).

Como resultado de aplicar un filtrado en la dirección de la coordenada angular, se obtiene un nuevo conjunto de secuencias que representan una estimación de la derivada respecto al ángulo para cada píxel, (figura 8b).

Sobre estas secuencias filtradas se realiza la detección de bordes, aplicando, en este orden: una umbralización del valor de la derivada, una detección de extremos de la misma y una interpolación cuadrática en una vecindad de cada extremo. El borde se fija en el extremo de la parábola resultante de la interpolación.

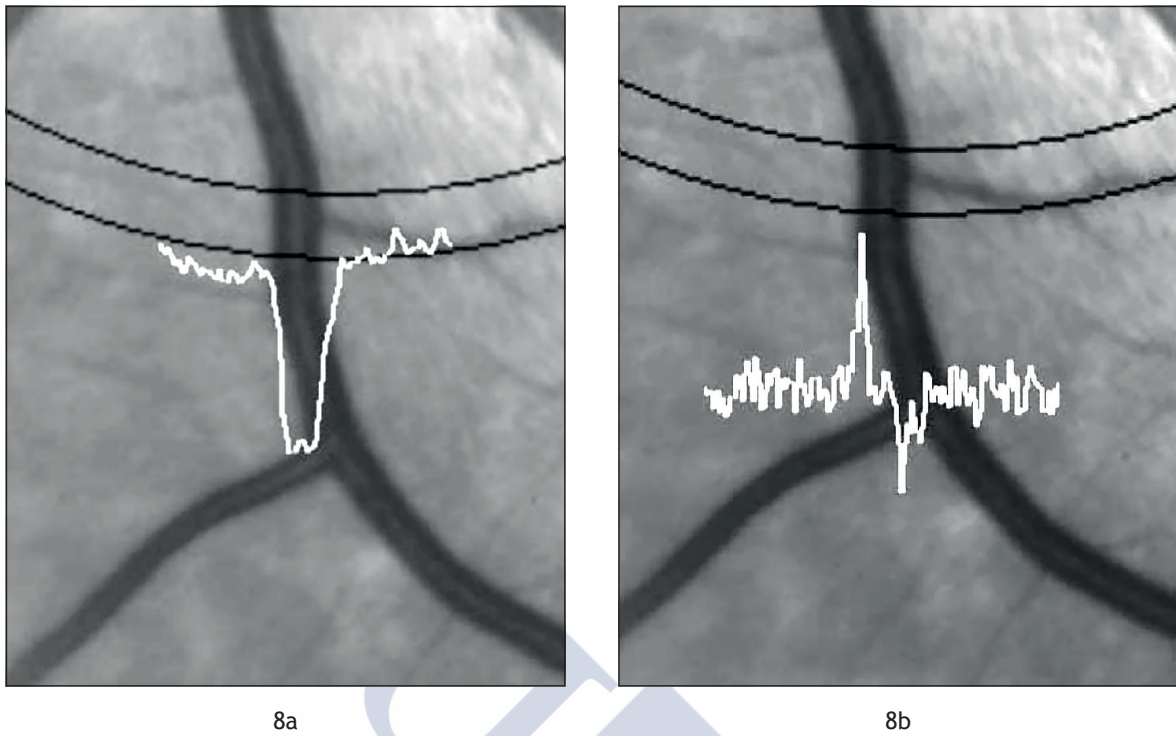


Figura 8. (a) Perfil de gris sobre una circunferencia centrada en el nervio óptico; (b) Derivada de primer orden del perfil de la figura (a)

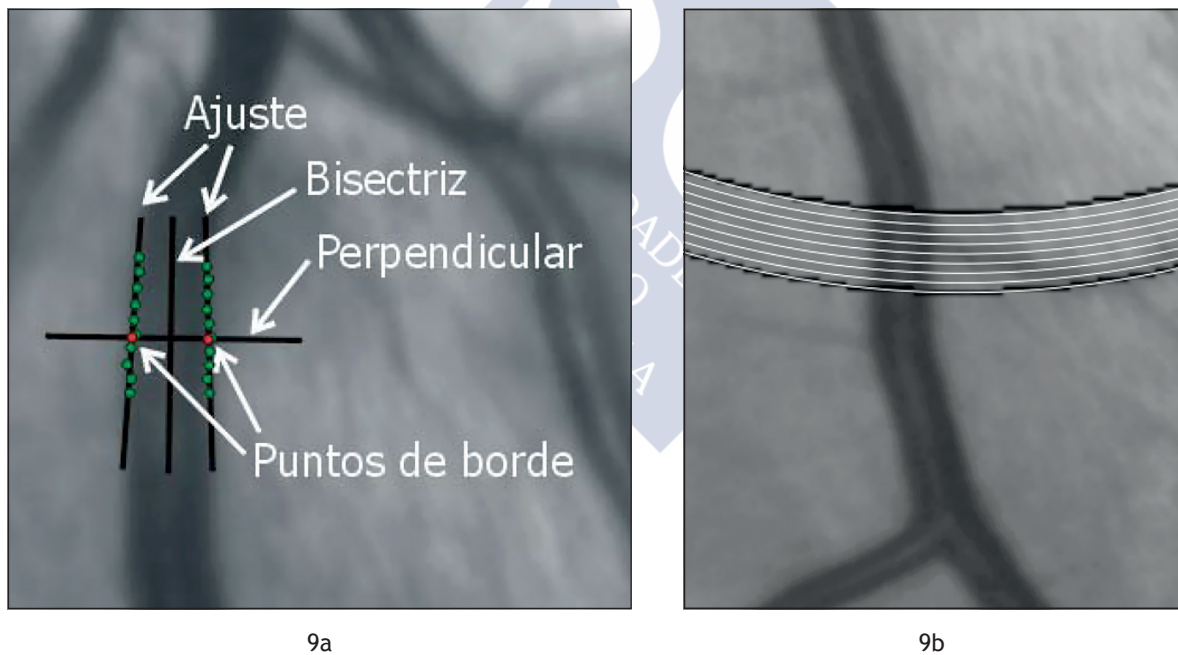


Figura 9. (a) Cálculo del grosor de un vaso una vez determinados los puntos frontera;. (b) Circunferencias usadas en el proceso de cálculos

Finalmente, se considera que se ha detectado un vaso sanguíneo siempre y cuando se halle un mínimo y un máximo de la derivada (y no al revés pues los niveles de gris del fondo de ojo presentan valores mayores que los del interior de los vasos) de forma consecutiva y relativamente próximos.

Una vez realizado el análisis unidimensional, se pasa a la fase de búsqueda de correspondencia entre los vasos detectados en las distintas secuencias, que ofrece como resultado un conjunto de pares de puntos, asociados a las dos paredes vasculares. Las correspondencias se determinan por proximidad en el espacio de coordenadas polares del punto medio entre los dos bordes.

Todos aquellos vasos que obtengan un número mínimo de correspondencias se desecharán en el análisis final. Con los datos obtenidos se puede ya realizar una aproximación lineal a la forma de los bordes de cada vaso, puesto que el número de secuencias suele ser tal que un solo segmento muy corto del vaso es barrido en el análisis. De este modo, y tras la eliminación de los puntos de borde que se desvían demasiado de la recta, detectados mediante criterios estadísticos, se obtienen las dos rectas que limitan cada vaso. En general, estas dos rectas no son paralelas, por lo cual, la distancia entre ambas se calcula sobre la recta perpendicular a la bisetriz que pasa por el punto de radio intermedio situado en el centro del vaso. (Figuras 9a y 9b)

4.10.1.2 Método semiautomático *snakes*

Con el fin de mejorar el método lineal previamente descrito, desarrollamos un nuevo método que utiliza un modelo de contornos activos o *snake*, éstos consisten en curvas elásticas que se adaptan mejor a la forma real del vaso, ya que éste no es rectilíneo sino que su forma es sinuosa como el trayecto de una serpiente (snake es serpiente en inglés). El snake se define como una superficie poligonal que evoluciona en la imagen hasta que alcanza los bordes de un objeto de interés. Su forma es modelada por energías y se estabiliza una vez que su función de energías es mínima, lo que sucede al alcanzar un objeto de interés, en este caso el vaso sanguíneo. La inicialización del snake es un aspecto muy importante para obtener un resultado final válido.

La metodología propuesta intenta localizar y medir cada vaso sanguíneo en la región de interés, que es la zona circular alrededor del nervio óptico con un radio de análisis dado. Para ello es necesario indicar dos parámetros iniciales en la imagen: en centro del nervio óptico y el radio del perímetro de búsqueda.

El modelo de detección de vasos en la región de interés se basa principalmente en una extracción de crestas y un seguimiento de los vasos. Una cresta puede definirse como una zona continua de puntos que da forma a los valores más altos o los más bajos de intensidad de la imagen en su entorno. De esta manera, si se interpreta la imagen como un paisaje con volumen en función de la intensidad, los vasos pueden considerarse crestas o valles, es decir, regiones que forman un nivel máximo o mínimo en su entorno. Por lo tanto, se pueden localizar los vasos en el radio de posición de análisis si se usa la posición de las crestas.

La imagen de crestas puede obtenerse mediante el operador curvatura extrínseca de los conjuntos de nivel basada en tensor estructural (MLSEC-ST)⁹⁸; (figura 10).

El tensor estructural se usa para filtrar imágenes basadas en una serie de parámetros. En el estudio de López et al.⁹⁹, se presenta una aproximación robusta para ajustar los parámetros y obtener resultados de alta calidad en toda clase de imágenes. Los puntos de la imagen que

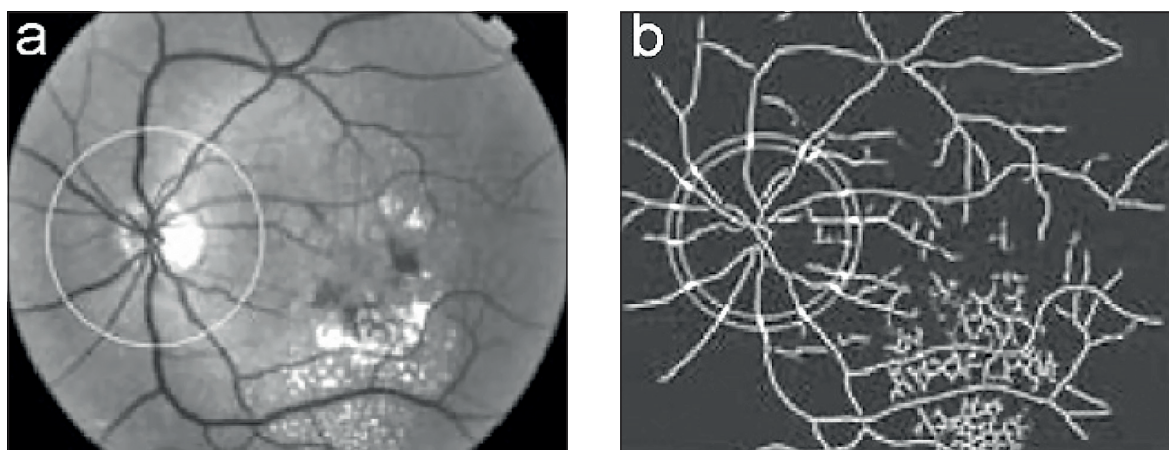


Figura 10. Región de interés. (a) Imagen original. (b) imagen de crestas

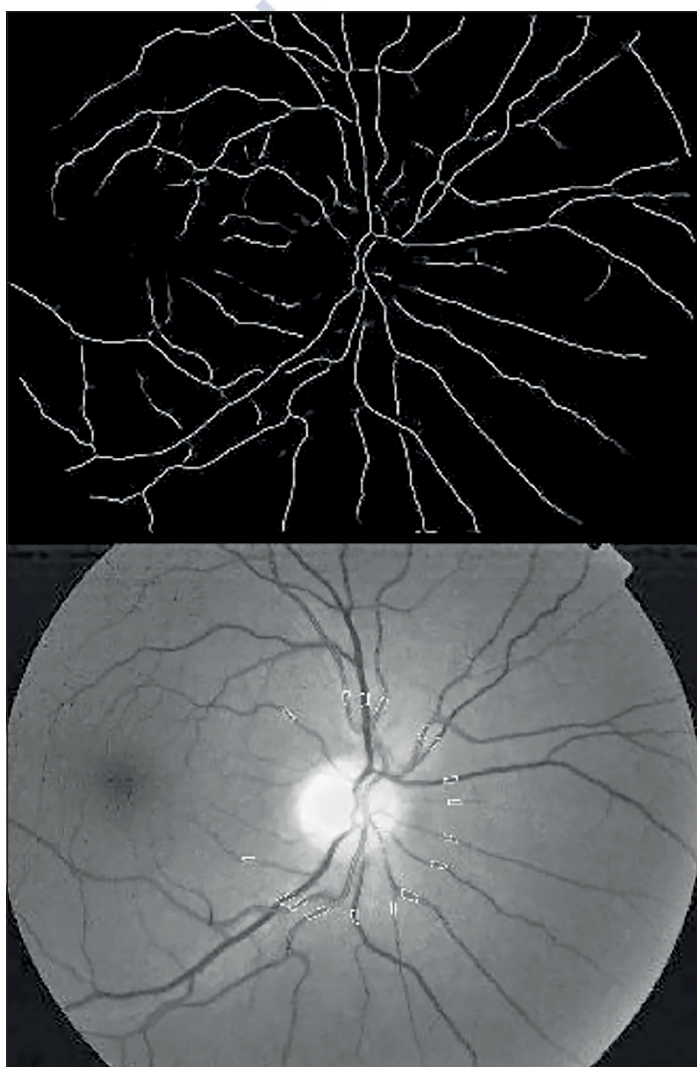


Figura 11. Segmentación de los vasos. La imagen superior representa los centros de los vasos. La imagen inferior muestra la segmentación de los vasos en la circunferencia de interés

son candidatos a ser vasos vendrán dados por la intersección entre cada cresta y el análisis de la circunferencia (Figura 11).

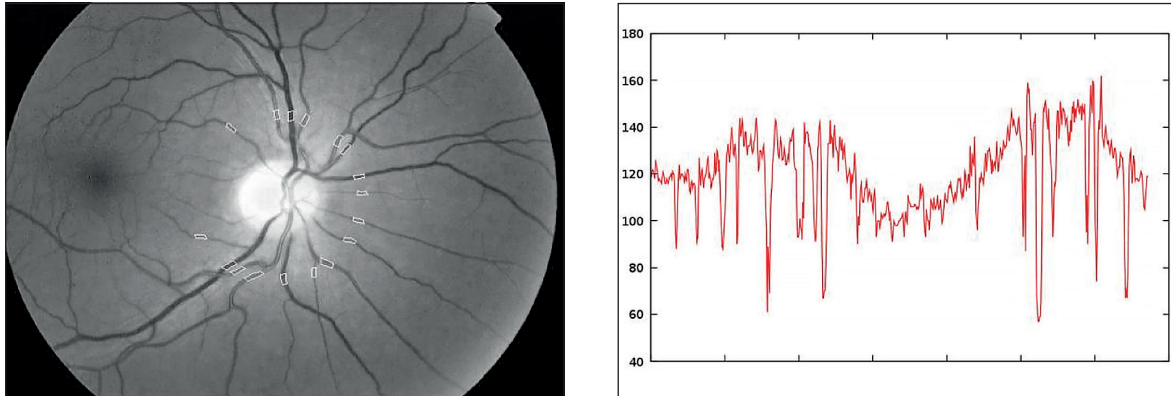


Figura 12. Detección de los puntos de interés. A la derecha observamos el filtro verde y a la izquierda observamos los picos más bajos de eje Y que se corresponden con las intersecciones de la circunferencia

Para descartar que se trate de un ruido, en lugar de un verdadero vaso, se aplica un seguimiento del vaso en la región de interés, se usan circunferencias concéntricas y se fuerza a que los vasos aparezcan un número mínimo de veces en ellos¹⁰⁰.

El programa detecta automáticamente los puntos en los que la circunferencia corta los bordes del vaso. Para ello, el programa se basa en el hecho de que los vasos son más oscuros que el parénquima de la retina, por lo que se aplica un filtro *Green channel* que uniformiza el contraste inter-imágenes como intra-imágenes, se analizan los píxeles de cada circunferencia y los picos más bajos son las intersecciones. (Figura 12)

Una vez que se ha aplicado el modelo de detección de vasos, se debe realizar la medición de los diámetros de los vasos en la circunferencia de análisis, para lo cual se usa un modelo de contornos activos o *snake* como herramienta. Como se comentó con anterioridad, el *snake* evoluciona en la imagen hasta alcanzar los bordes del objeto de interés. Su forma es modelada por energías y se estabiliza una vez que su función de energía es mínima, lo que ocurre al alcanzar el objeto de interés, el vaso sanguíneo.

Cada *snake* tiene en su interior una serie de puntos que lo cruzan en toda su longitud, tanto en el centro como en sus bordes y se colocan según donde se sitúen la energía interna o externa del *snake*. (Figura 13)

La energía interna implica suavidad y continuidad mientras que la energía externa se encarga de las fuerzas ajenas al propio contorno y coloca los puntos en los extremos de los vasos. Existen por tanto dos tipos de puntos: los centrales y los de borde. Los puntos borde no tienen energía interna, de esta manera se pueden localizar discontinuidades, para a posteriori realizar un ajuste topológico que evite localizaciones erróneas de bordes de vasos y poder así detectar la dirección real del vaso; (figura 14). Por otro lado, los bordes del vaso en ese segmento son medidos en múltiples puntos, siendo el resultado final la suma de los anchos de todas estas mediciones. De este modo obtenemos una medición del grosor del vaso más fiel a la realidad, ya que por un lado realizamos múltiples mediciones y por otro lado estamos siguiendo la dirección real del vaso. Por último se realizan ajustes topológicos para evitar localizaciones erróneas de los bordes de los vasos o incluso detección de puntos donde no existen vasos.

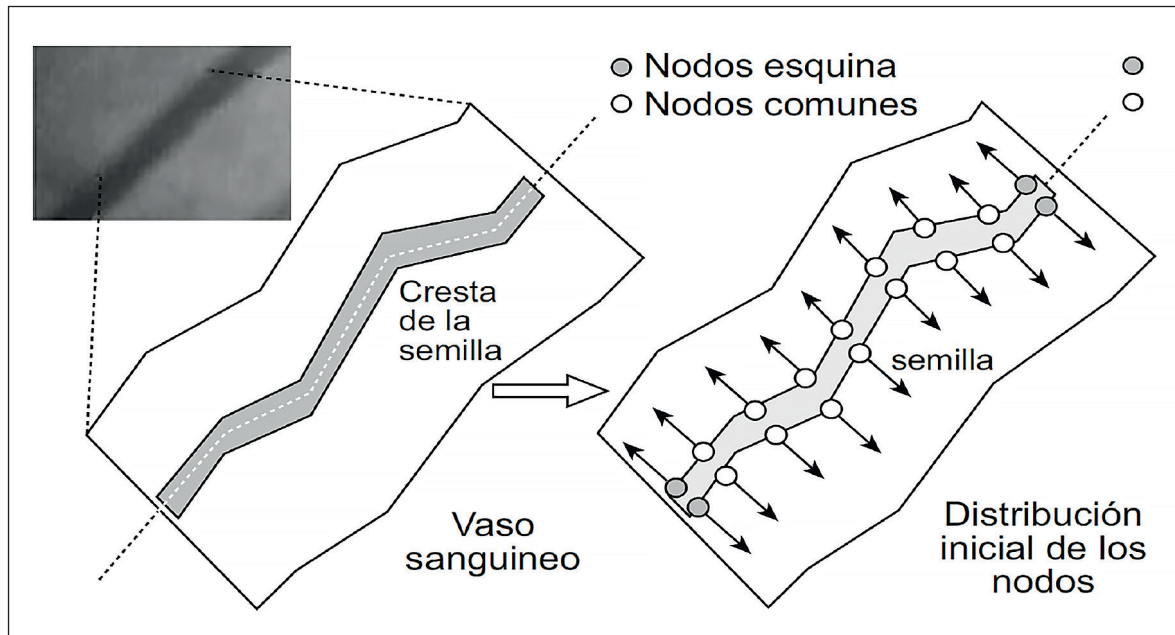


Figura 13. Distribución inicial de los nodos del snake en la semilla. Dos cadenas paralelas de nodos se colocan a los lados de la correspondiente cresta

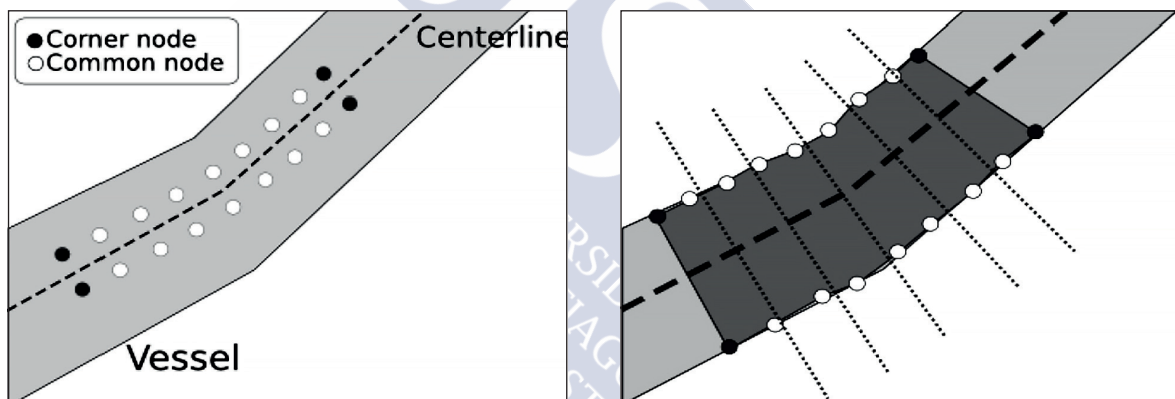


Figura 14. Snakes como resultado de la segmentación de los vasos. Imagen de la izquierda: los puntos o nodos son localizados inicialmente a ambos lados del centro de los vasos y siguen la dirección del mismo. Imagen de la derecha: una vez el snake se ajusta a los bordes del vaso, el ancho del mismo se mide en diferentes puntos a lo largo del segmento para asegurar su correcta medición.

Un vez se ha calculado el diámetro de los vasos, la aplicación permite indicar qué vasos han de formar parte en el cómputo del IAV. Cuando todas las intersecciones identificadas por el sistema como no espurias se han procesado, se le presentan al operador para marcar los puntos como arteriola, vénula o inválido (que son aquellos en que el vaso cruza al intersector en un ángulo significativamente menor a 90 grados), se corresponde a cualquier situación en que por la razón que sea, no parece ajustarse de forma precisa al ancho real del vaso.

4.10.2 Método automático

La medida del IAV de forma semiautomática conlleva tiempo y está sujeta aún a cierta variabilidad interobservador en función de los puntos de arteriolas y vénulas que son selec-

cionados. Por esta razón se ha estado trabajando en el desarrollo de un sistema automático para la medición del IAV para la obtención de medidas exactas y reproducibles¹⁰¹⁻¹⁰³.

4.10.2.1 Localización disco óptico

El primer paso continúa siendo la localización de la papila del nervio óptico, pero se ha desarrollado la forma de hacerlo de manera automática. La importancia de la localización de esta estructura está en que el ancho de los vasos debe ser medido en puntos equidistantes desde el centro del árbol vascular, que es nervio óptico.

En primer lugar, se localiza la región de interés en que pueda estar localizado el nervio óptico y para ello se emplea un detector de manchas, el método de diferencia Gaussianas (DoG). (Figura 15)

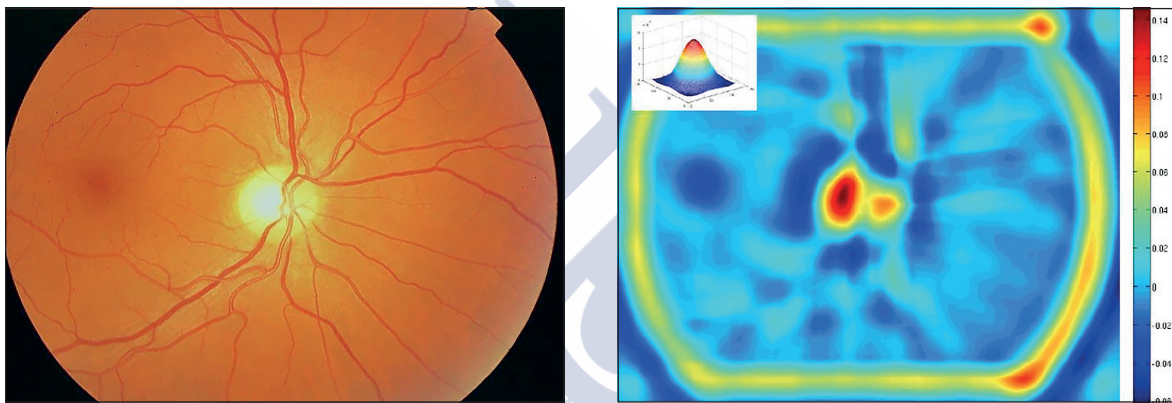


Figura 15. Detección de la región de interés a través de la detección de manchas. A la izquierda se observa la imagen sin la aplicación del filtro y a la derecha se aprecia la misma imagen tras la aplicación del filtro

El operador DoG se basa en el filtrado de imágenes con dos tipos de filtros Gaussianos a diferentes escalas, extrayendo ambas imágenes. Los filtros Gaussianos tienen forma circular por lo que resaltan aquellas partes de la imagen en donde hay formas circulares, como el disco óptico, así se ajustan para aproximar el tamaño exacto del disco óptico. Localizado el nervio óptico, se debe realizar un ajuste más fino para detectar los bordes exactos del nervio óptico y de los vasos, para ello se emplea la *Transformada de Hough* y un detector de bordes

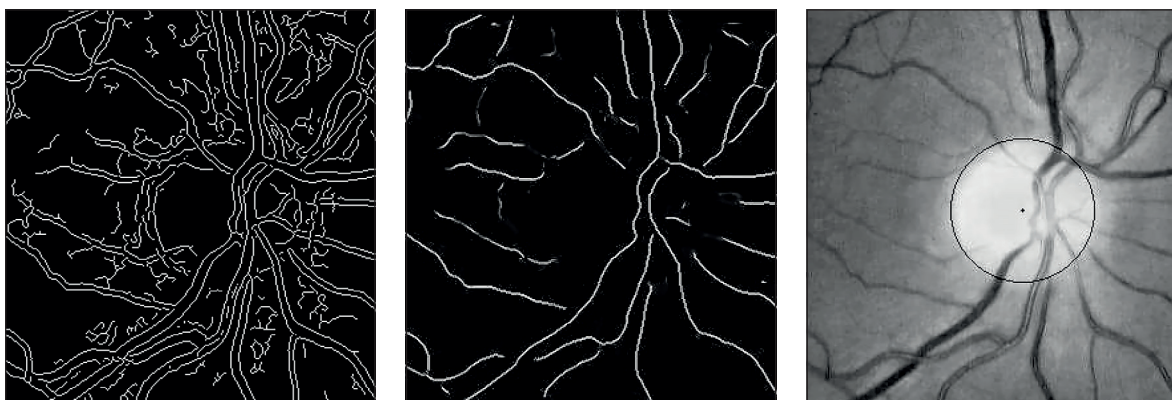


Figura 16. Método de localización del disco óptico empleando la transformada de Hough

Sobel o Canny. A través del MLSEC operator se obtienen crestas que localizan los vasos. De este modo, uniendo ambas imágenes, obtenemos los bordes del nervio que son aquellos puntos que detecta Sobel pero que no pertenece a una cresta (vaso). (Figura 16).

4.10.2.2 Medida ancho de los vasos

La medición de la anchura de los vasos implica una segmentación precisa del árbol vascular retiniano, pero no es precisa una segmentación completa ya que el AVR sólo requiere las anchuras en los puntos de intersección entre el árbol vascular y las circunferencias, por lo tanto, con el fin de acelerar esta etapa, podemos segmentar los vasos en una zona cercana a cada circunferencia.

Una vez determinado el perímetro del nervio óptico, el programa realiza de modo automático varias circunferencias concéntricas cuyo radio es múltiplo del radio del disco óptico. La detección de los puntos en los que la circunferencia corta los bordes del vaso, la segmentación de los vasos en los puntos de corte y la posterior medición de los bordes del vaso se basan en el método *snake* que ya ha sido explicado con anterioridad.

En ciertas ocasiones se pueden producir errores en la medición del ancho de los vasos debido a ruido de fondo, reflejos o cambios de luz en la imagen, estos puntos hay que desecharlos. También hay que desechar aquellas mediciones realizadas en las bifurcaciones o en los puntos de cruce arteriovenosos. Existen algoritmos para evitar errores en la medición como los de detección de bifurcaciones y cruces arteriovenosos en la imagen para poder desecharlos con posterioridad. También, se pueden eliminar vasos de muy pequeño calibre, los puntos que sobre o infra-estimen la anchura real del vaso o detecciones erróneas donde no existen vasos.

4.10.2.3 Clasificación de los vasos en arteriolas y vénulas

En esta metodología es importante que también se puede hacer la clasificación de arteriola o vénula de forma también automática. Para ello, el programa se basa en que las arterias tienen un color más claro que las venas en las imágenes en blanco y negro, de modo que el



Figura 17. Normalización de la luminosidad y contraste basada en la técnica **Multi Scale Retinex technique**

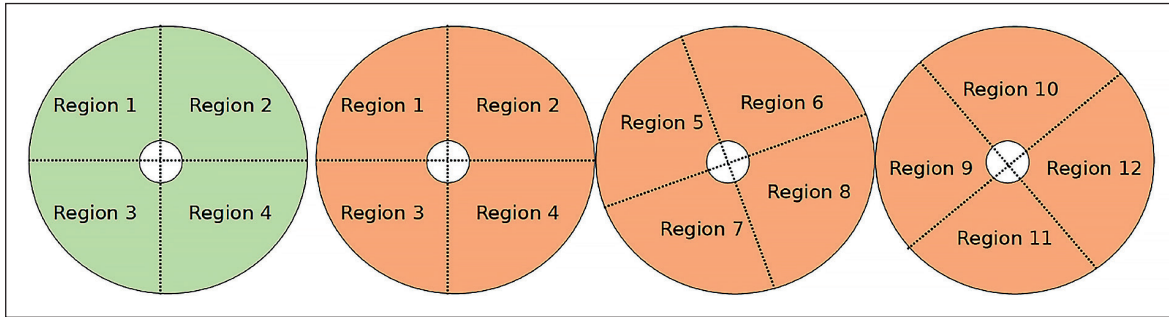


Figura 18. Clasificación local de los vasos. Se definen cuatro segmentos centrados en el disco óptico y se realiza la clasificación. Posteriormente se definen otras regiones que se solapan con la primera y se realiza la clasificación de modo independiente en cada una de ellas

color puede emplearse como un criterio de clasificación. De todos modos, hay que tener en cuenta, que las imágenes obtenidas tienen diferente luminosidad y contraste aunque hayan sido obtenidas desde un mismo retinógrafo, y no son constantes en cada imagen porque la luz no se refleja de forma homogénea. Por este motivo, se aplican a las imágenes unos filtros *The MultiScale Retinex* con el fin de homogeneizar la luminosidad de las mismas. (Figura 17).

Otro modo de clasificación adicional que se ha utilizado consiste en dividir la región de interés de la retinografía en cuatro regiones centradas en el nervio óptico. Los segmentos que se encuentran en cada región se clasifican en arterias o venas de modo independiente. A continuación, se va rotando la imagen de modo que se pueden escoger diferentes regiones, todas ellas centradas en el nervio óptico y se clasifican los vasos escogidos en todas ellas. De este modo cada segmento es clasificado como arteria o vena varias veces y cada vez con diferentes vasos vecinos. La clasificación final del vaso es el resultado de la coincidencia de las diferentes clasificaciones. (Figura 18)

Hasta este momento, la clasificación de los vasos como arteria o vena se ha realizado en base al color de los vasos. Los puntos se escogen en distintas circunferencias a lo largo del vaso, de modo que pueden conectarse con el fin de asegurarse su correcta clasificación, para ello es necesario un algoritmo que pueda rastrear los vasos de la retina. Este algoritmo se basa en la teoría del camino más corto entre dos puntos. El objetivo es encontrar el camino

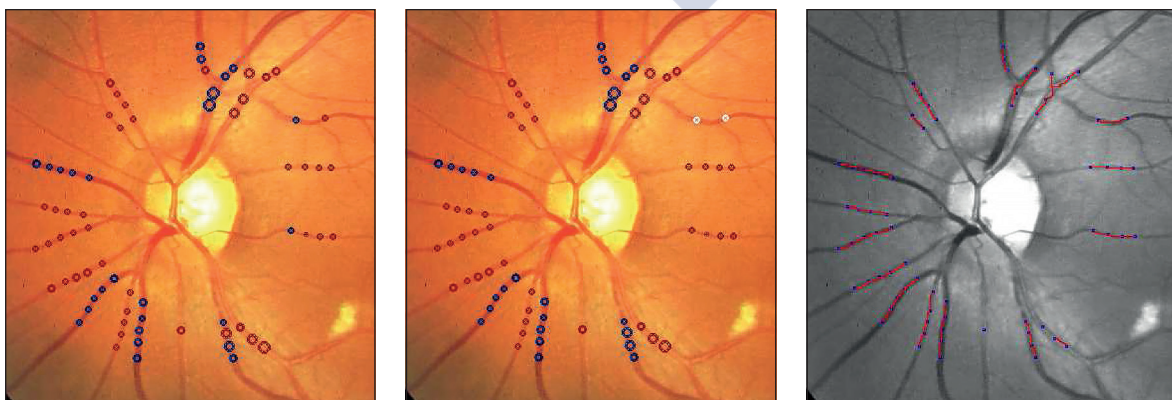


Figura 19. Clasificación final del vaso. Clasificación en arterias y venas por medio de la conexión de distintas circunferencias y procedimiento de seguimiento de vasos para corregir algunos errores en la clasificación. Los círculos rojos representan las arterias, los puntos azules son las venas y los círculos blancos son vasos no clasificados.

más corto entre dos puntos de modo consistente y eficiente. Así logramos conectar los vasos a través del centro de los mismos en los diferentes segmentos vasculares y en las distintas circunferencias. La clasificación final del vaso será el tipo de vaso clasificado de modo más repetido. (Figura 19).

4.10.2.4 Determinación del IAV

Para lograr el cálculo del IAV de modo automático fue necesaria la implementación de un paso más: la selección de los segmentos vasculares adecuados. Para lograrlo se tomó como base el modo que tiene los expertos de seleccionar los segmentos¹⁰¹.

Se seleccionaron 86 imágenes que fueron analizadas por dos expertos logrando unas correlaciones excelentes entre ellos y coincidiendo en las reglas para la selección de vasos:

- Se eliminan aquellos vasos que infra o sobreestimen el calibre vascular.
- No se seleccionan aquellos puntos que sean cruces arteriovenosas o bifurcaciones.
- No se seleccionan aquellos vasos de diámetros mas estrechos (es más difícil conocer su diámetro exacto sin errores y es más difícil de saber si se trata de arteriola o vénula en muchas ocasiones).

Para conocer la primera hipótesis sólo se debe utilizar el rastreo a través del vaso, descartando aquellos segmentos en los que el grosor del vaso mide el doble o la mitad de la media de grosores de los segmentos a lo largo del vaso. Esos valores extremos también pueden ser detectados a través de percentiles, descartando aquellos segmentos cuyos grosores sean menores que el p percentil o mayores que el 100-percentil. La segunda hipótesis necesita un algoritmo que detecte cruces o ramificaciones en el árbol vascular. En el caso de la tercera hipótesis se obtienen buenos resultados con las arterias y venas que poseen un diámetro menor que el percentil 10 detectado para cada clase.

De este modo, la conjunción de todas las reglas, ha permitido obtener un método automático y objetivo que consiga medir el IAV empleando la fórmula basada en el cociente entre la media del diámetro arterial y la media del diámetro venoso.



Resultados





5. RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

5.1.1 Características antropométricas (tabla 3)

Se han incluido 173 pacientes. El 53% de los pacientes de nuestra muestra eran varones. La edad media de los pacientes fue de 56,3 años (DT=11,1), el peso medio fue de 79,9 kg. (DT=15,4), la talla media fue de 164,4 cm. (DT=9,3) y el índice masa corporal (IMC) medio fue de 29,5 kg/m² (DT=4,7).

	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)	56,3	11,1	57	27	84
Varones	55,9	11,2	56	27	80
Mujeres	56,8	11,1	57	31	84
Peso (Kg)	79,9	15,4	79	49,5	146,8
Varones	85,8	16,1	85	58	146,8
Mujeres	73,2	11,4	71	49,5	102
Talla (cm)	164,4	9,3	164	142	196
Varones	170,0	7,2	170	148	196
Mujeres	158,1	7,0	158	142	178
Perímetro abdominal (cm)	96,2	13,6	96	56	141
Varones	101,2	13,3	100,5	70	141
Mujeres	90,5	11,7	89,5	56	123
IMC (Kg/m²)	29,5	4,7	29,2	20,7	44,0
Varones	29,6	4,8	29,3	21,3	44,0
Mujeres	29,4	4,6	28,9	20,7	41,4

Tabla 3. Descripción características antropométricas

5.1.2 Factores de riesgo cardiovascular (tabla 4)

Del total de pacientes, (52,5 %) tenían dislipemia; (26,7%) eran fumadores y (14,7%) eran diabéticos.

Sedentarismo	59,0 %
Dislipemia	52,5 %
Consumo de alcohol	35,5 %
Hábito tabáquico	26,7 %
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura	20,3 %
Diabetes	14,7 %
Proteína C reactiva elevada	0,0 %

Tabla 4. Presencia factores de riesgo cardiovascular

Un 5,6% de pacientes presentaban alguna enfermedad clínica asociada al inicio del estudio y un 6,2% al final del estudio, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la presencia de enfermedades clínicas asociadas entre ambas visitas (prueba de McNemar; $p > 0,05$)

5.1.3 Exploración cardíaca

Un 20,1% de pacientes presentaron un ECG alterado en el momento del inicio del estudio.

ECG	%
Normal	79,9
Alterado	20,1
Criterios de voltaje HVI	7,5
<i>Sokolov</i>	6,7
<i>Cornell</i>	1,7
Bloqueo RD	3,3
Alteración repolarización cara lateral	2,9
Crecimiento AI	1,7
Bloqueo RI	1,3
Bloqueo AV	0,8
Onda Q	0,8
Fibrilación auricular	0,8
Marcapasos	0,0
Otros	2,5
<i>Extrasistoles auriculares</i>	0,4
<i>Eje izquierdo</i>	0,4
<i>Hemobloqueo anterior izquierdo</i>	1,7

Tabla 5. Hallazgos electrocardiográficos relevantes

En cuanto al estudio ecocardiográfico, los parámetros analizados fueron similares en ambas visitas. Se observó alteración en la función diastólica en el 39,2% de los pacientes.

	Visita basal			Visita 6		
	Media (DT)	Med	Rango	Media (DT)	Med	Rango
FEVI (%)	69,6 (7,7)	69	34 - 98	70,0 (6,0)	70	58 - 88
Diámetro telediastólico (mm)	44,8 (6,8)	44	3,6 - 61	43,7 (4,6)	42	35 - 60
Diámetro aurícula izquierda (mm)	37,2 (5,5)	38	3 - 55	38,6 (3,2)	39	27 - 45
Espesor del septo interventricular (mm)	10,2 (1,7)	10	7 - 17	10,5 (1,5)	11	7 - 14
Espesor de la pared posterior (mm)	10,5 (1,5)	11	7 - 18	12,0 (7,4)	11	8 - 15

Tabla 6. Parámetros ecocardiográficos basales y en visita 6

5.1.4 Determinaciones analíticas

En la tabla siguiente (tabla 7) se detallan las cifras medias obtenidas de las determinaciones analíticas al inicio y al final del estudio. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre visitas en el colesterol total y LDL, la glucosa, la urea, el ácido úrico, la creatinina, el cociente albúmina creatinina, y la HbA1c.

	Visita basal			Visita 6			P
	Media (DT)	Me-diana	Rango	Media (DT)	Me-diana	Rango	
Colesterol Total (mg/dL)	203,2 (43,2)	201,5	112 - 400	192,9 (42,1)	190,5	116 - 344	0,0052
Colesterol - LDL (mg/dL)	130,3 (37,1)	129	46 - 236	119,2 (34,7)	115	53 - 230	<0,0001
Colesterol - HDL (mg/dL)	46,7 (13,5)	44	19 - 132	46,7 (13,1)	44	26 - 131	0,9999
Triglicéridos (mg/dL)	127,9 (73,3)	111,5	21 - 557	137,8 (85,1)	118	29 - 576	0,5117
Fibrinógeno (mg/dL)	304,2 (82,6)	302	103 - 515	311,5 (105,2)	309	103 - 545	0,8341
Glucosa (mg/dL)	108,5 (29,5)	102	70 - 292	105,3 (24,7)	101	66 - 225	0,0351
Urea (mg/dL)	41,4 (12,9)	40	14 - 102	43,6 (14,6)	42	14 - 119	0,0243
Úrico (mg/dL)	5,8 (1,6)	5,8	2,2 - 11,5	6,0 (1,7)	5,9	2,1 - 11,8	0,0071
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,2)	0,9	0,4 - 1,7	1,0 (0,2)	0,9	0,4 - 1,9	0,0019
Cociente albúmina/creatinina (mg/dL)	17,3 (20,4)	14,3	0,9 - 157,1	20,8 (59,2)	14,3	1,5 - 500	0,0018
HbA1c (%)	5,9 (1,2)	5,6	4,5 - 11,7	5,7 (0,9)	5,5	4,6 - 9,4	<0,0001

Tabla 7. Evolución parámetros analíticos durante el seguimiento

5.1.5 Enfermedades y tratamientos concomitantes

Un 38,4% de los pacientes presentaban alguna enfermedad concomitante al inicio del estudio, siendo las más frecuentes los trastornos del metabolismo y de la nutrición en un 23,2%, los trastornos psiquiátricos en un 4,8% y los trastornos vasculares en un 4,4% de los pacientes.

En cuanto a los tratamientos concomitantes, un 38,8% de los pacientes recibían algún tratamiento concomitante al inicio del estudio, siendo los más frecuentes los tratamientos para la dislipemia en un 27,6%, para la diabetes en un 9,2% y los agentes antitrombóticos en un 6,0% de los pacientes. El 71.1% de los pacientes fueron tratados con estatinas a lo largo del estudio.

5.2 TRATAMIENTO PARA LA HTA

5.2.1 Tratamiento antihipertensivo previo al inicio del estudio

Un 58,8% de los pacientes recibían tratamiento antihipertensivo previo al inicio del estudio. El tratamiento previo más frecuente fue el diurético (27,2%), seguido de ARAII (22,4%) y de IECA (21,2%). Tabla 8. (*Un paciente podía recibir más de un tratamiento antihipertensivo simultáneamente).

Pacientes con tratamiento antihipertensivo previo *	%
Diuréticos	27,2
ARA-II	22,4
IECAS	21,2
β -bloqueantes	11,2
α -bloqueantes	3,2
Bloqueantes del calcio	0,4

Tabla 8. Pacientes con tratamiento antihipertensivo previo
(*Se podía recibir más de un tratamiento antihipertensivo)

5.2.2 Tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio

Al inicio del estudio, el 84% de los pacientes tuvieron que recibir 80 mg de telmisartán. (Tabla 9). Del total de pacientes, han recibido diurético a mayores en la visita basal el 40% de los pacientes.

	%
Pacientes con telmisartán	100
20 mg	0,4
40 mg	7,2
80 mg	84,0
160 mg	6,4

Tabla 9. Tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio

5.2.3 Tratamiento antihipertensivo al finalizar el estudio

Al completar el estudio, el 66,8%, recibían una dosis de 80 mg de telmisartán y el 27,9 una dosis de 160 mg. (Tabla 10)

Dosis de telmisartán	%
20 mg	0,4
40 mg	3,5
80 mg	66,8
160 mg	27,9

Tabla 10. Dosis de telmisartán al finalizar el estudio

El 60,9% de los pacientes recibían una combinación fija de telmisartán con hidroclorotiazida.

Tratamiento antihipertensivo al finalizar el estudio	%
Telmisartán	100
Diuréticos tiazídicos	60,9
β-bloqueantes	15,7
α-bloqueantes	0,4

Tabla 11. Tratamiento antihipertensivo al finalizar el estudio

5.2.4 Evolución del tratamiento antihipertensivo

La visita en que más ajustes se realizaron fue en la del primer mes (31,3%), seguida de la visita del 2º mes (23,4%).

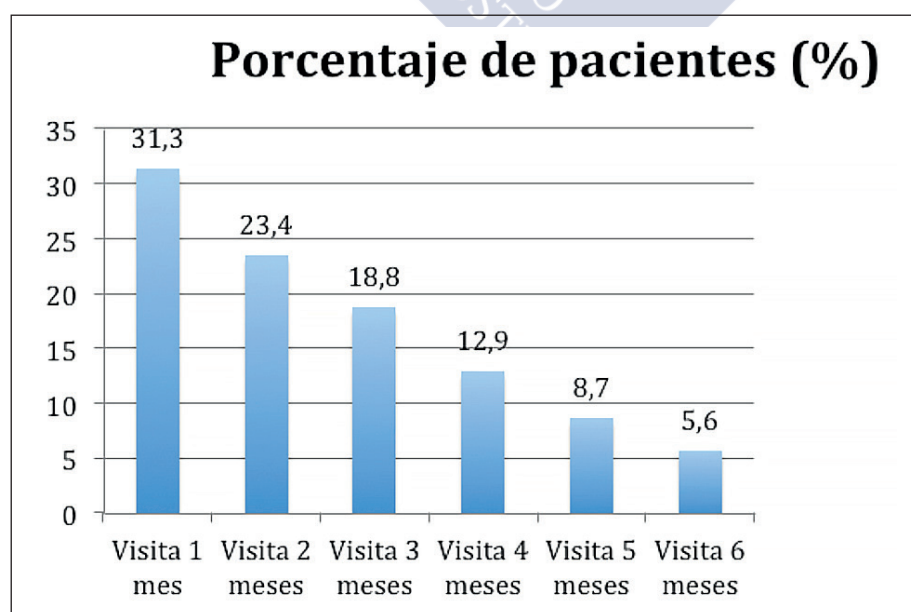


Figura 20. Evolución del ajuste de la medicación

En las dos figuras que se presentan a continuación se puede observar la dosis media por visita de telmisartán y diuréticos. La dosis media de telmisartán al inicio del estudio fue de 82,0 mg (DT=23,4) y a los 6 meses de seguimiento de 99,6 mg (DT=37,3). En cuanto al tratamiento con diuréticos, la dosis media al inicio del estudio fue de 15,0 mg (DT=5,2) y al finalizar el período de seguimiento aumentó hasta 23,4 mg (DT=4,6).

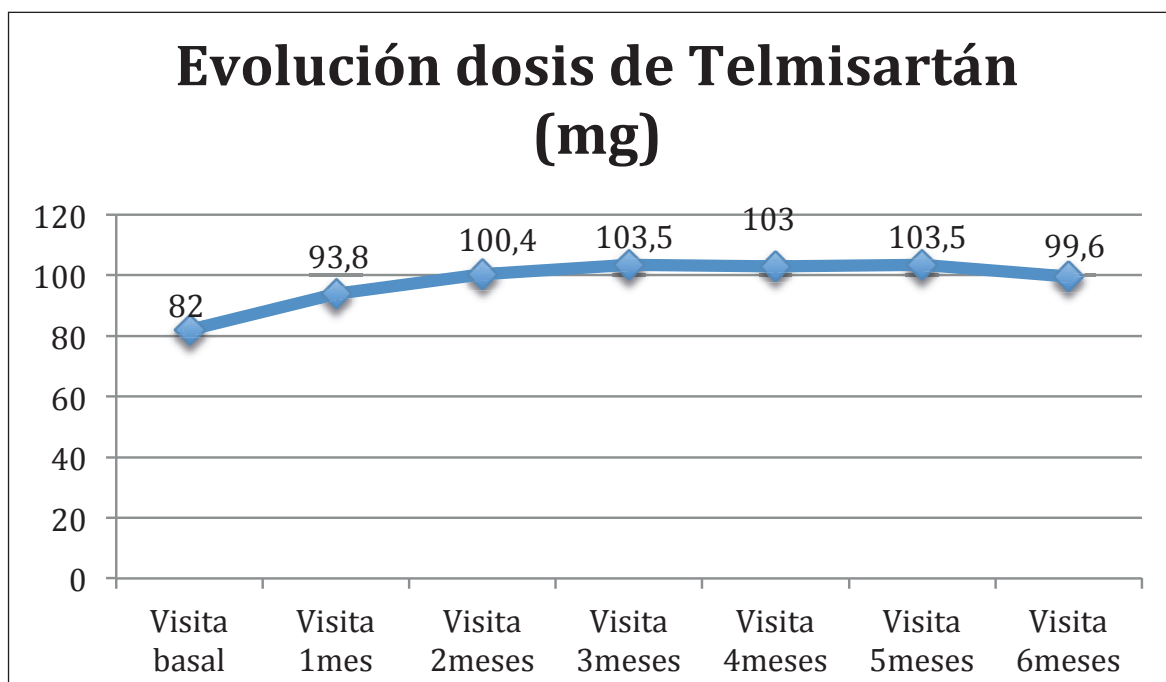


Figura 21. Evolución de la dosis de telmisartan a lo largo del seguimiento

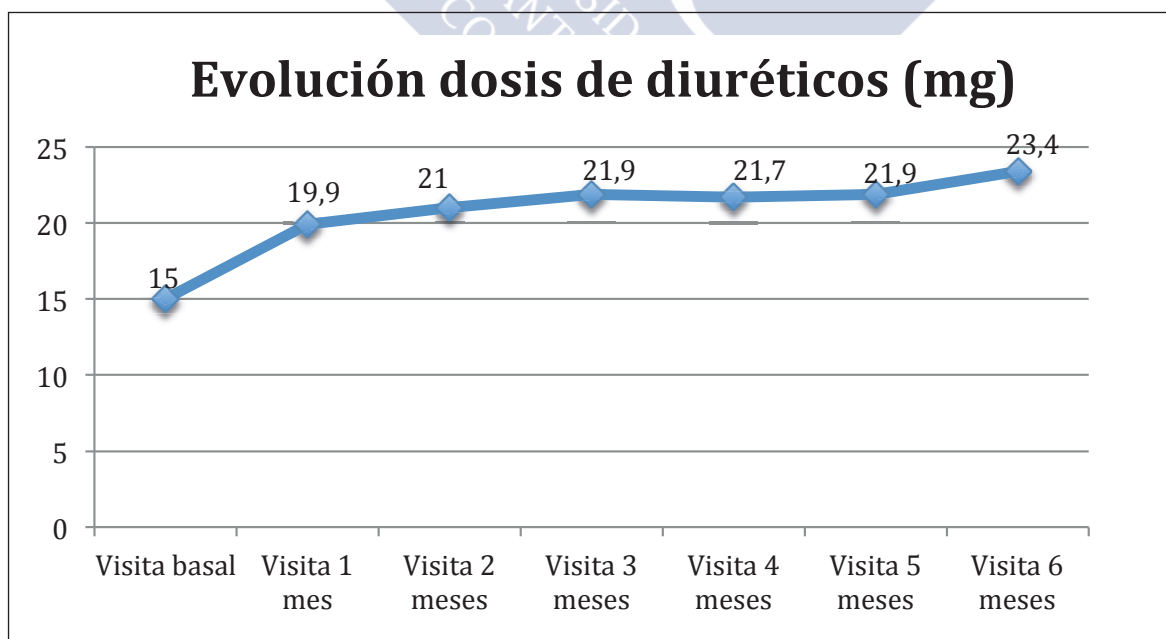


Figura 22. Porcentaje de pacientes tratados con diuréticos

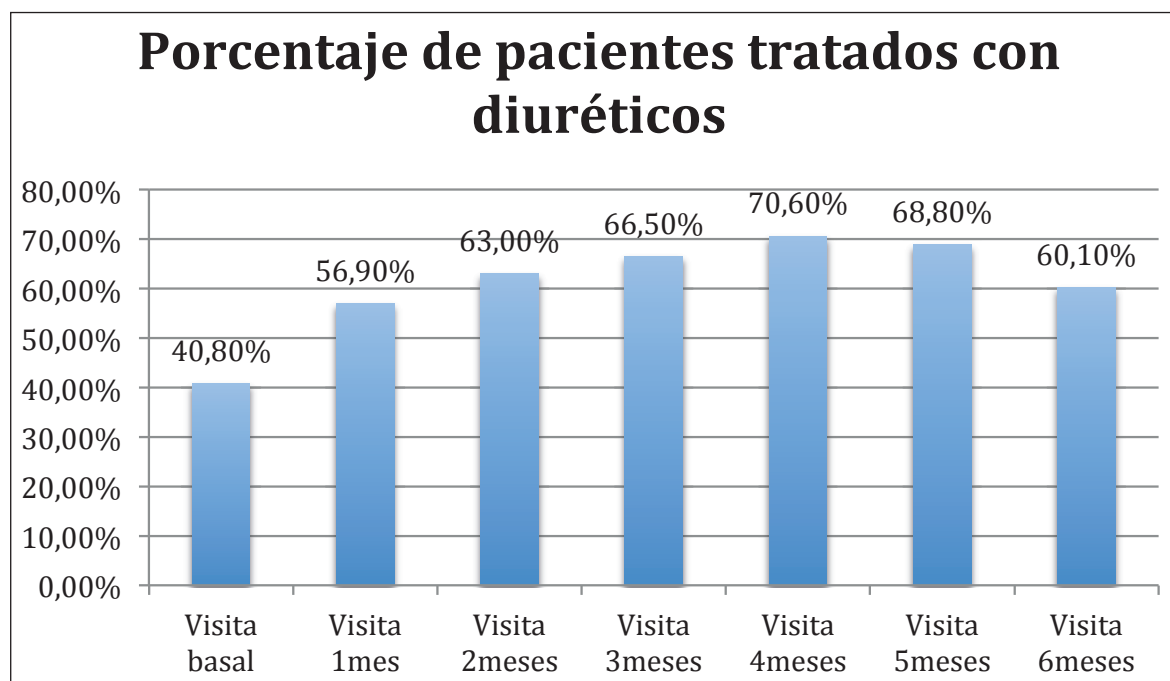


Figura 23. Porcentaje de pacientes tratados con diuréticos

En cuanto al tratamiento con diuréticos, en la visita basal lo recibían un 40,8% y en la última visita de seguimiento un 60,1%, observándose el porcentaje máximo de tratamiento en el mes 4 (70,6%).

5.3 EVOLUCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El 67,3% de los pacientes tenían diagnóstico de HTA anterior a la visita basal, siendo lo más frecuente, en estos pacientes ya diagnosticados, un tiempo de evolución de más de 5 años (en el 27,4% de los pacientes). (Tabla 12).

Aunque ninguno de los pacientes estaba controlado en el momento de la visita basal, el 89,5% de los hipertensos ya conocidos refirieron no haber estado controlados nunca con anterioridad.

	%
Diagnóstico novo	32,7
Diagnóstico con anterioridad	67,3
< 6 meses	10,9
6 - 12 meses	8,5
> 1 año - 5 años	19,8
> 5 años	27,4

Tabla 12. Momento del diagnóstico de hipertensión en los pacientes del estudio

5.3.1 Medida PA clínica en consulta

Durante el estudio, se observó disminución de los valores de PA, tanto sistólica como diastólica, entre la visita basal y la visita a los 6 meses de seguimiento.

	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
Visita basal	156,4	15,1	150,5	118	211,5
1ª medición	157,0	16,0	152	123	217
2ª medición	155,8	15,5	150	91	208
Visita 1 mes	144,0	21,9	142,25	84,5	221,5
1ª medición	145,5	22,6	142	90	226
2ª medición	142,5	21,5	142	79	220
Visita 2 meses	138,6	18,5	136,5	101	204,5
1ª medición	140,1	19,4	138,5	102	209
2ª medición	137,2	18,1	135,5	100	200
Visita 3 meses	134,6	15,1	134,25	103,5	177
1ª medición	135,6	15,8	135,5	100	181
2ª medición	133,6	15,6	133	89	175
Visita 4 meses	133,6	16,5	132	97	210
1ª medición	134,7	16,5	133	99	206
2ª medición	132,7	16,9	131	93	214
Visita 5 meses	130,8	11,4	130,5	106,5	170
1ª medición	131,3	11,0	131	107	170
2ª medición	130,3	12,6	129	101	170
Visita 6 meses	132,4	10,8	131	104	175
1ª medición	132,9	11,3	132	105	179
2ª medición	132,0	10,9	130	101	171

Tabla 13. Evolución de la PAS a lo largo del estudio

	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
Visita basal	91,6	9,5	91	67	124
1ª medición	92,2	10,1	91	60	124
2ª medición	90,9	9,6	90	64	124
Visita 1 mes	85,1	10,8	84,5	60	119,5
1ª medición	85,4	11,1	85	62	120
2ª medición	84,8	11,1	84	57	127
Visita 2 meses	82,0	9,8	82	57,5	106,5
1ª medición	82,8	10,1	83	60	110
2ª medición	81,3	10,1	81	55	109
Visita 3 meses	80,7	8,8	80,5	60,5	100,5
1ª medición	81,5	9,5	81	59	103
2ª medición	79,8	8,8	80	60	98
Visita 4 meses	79,6	8,3	79	60	107
1ª medición	80,3	8,7	80	60	104
2ª medición	78,8	8,8	79	58	110
Visita 5 meses	78,3	7,6	78	60	94
1ª medición	78,8	8,6	79	59	100
2ª medición	77,9	8,2	78	59	103
Visita 6 meses	79,0	7,2	78,5	58	99
1ª medición	79,6	7,6	80	55	100
2ª medición	78,4	7,6	78	59	99
Visita fin de estudio	79,5	7,7	78,5	62	102
1ª medición	79,9	7,9	79	62	102
2ª medición	78,8	8,3	78	62	109

Tabla 14. Evolución de la PAD a lo largo del estudio

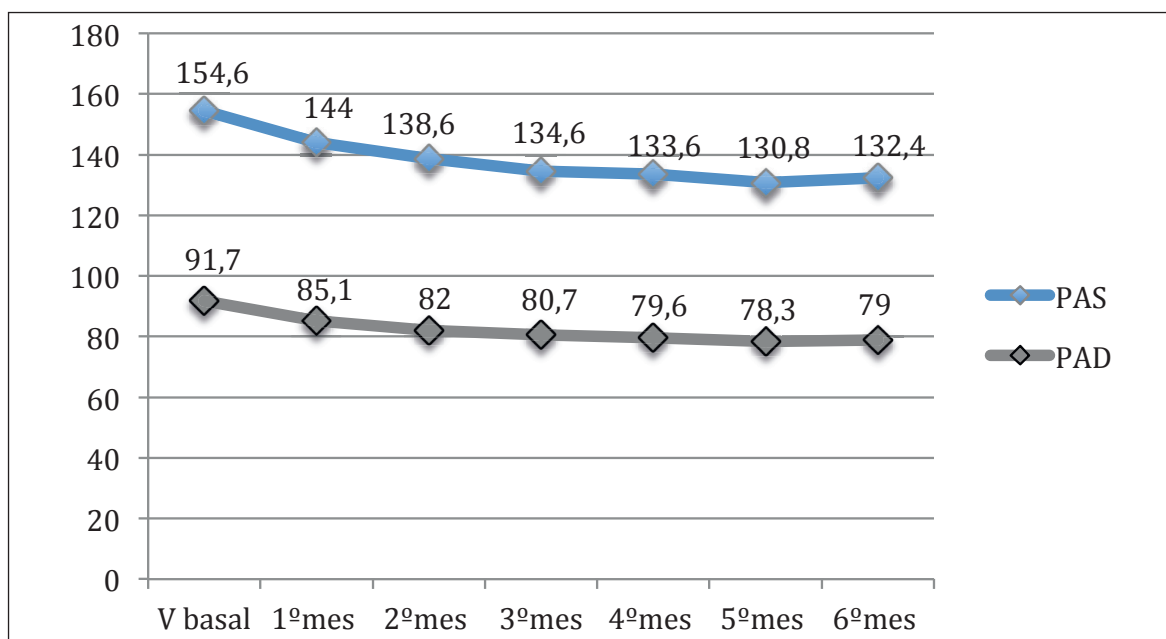


Figura 24. Evolución de las cifras de presión arterial a lo largo del seguimiento

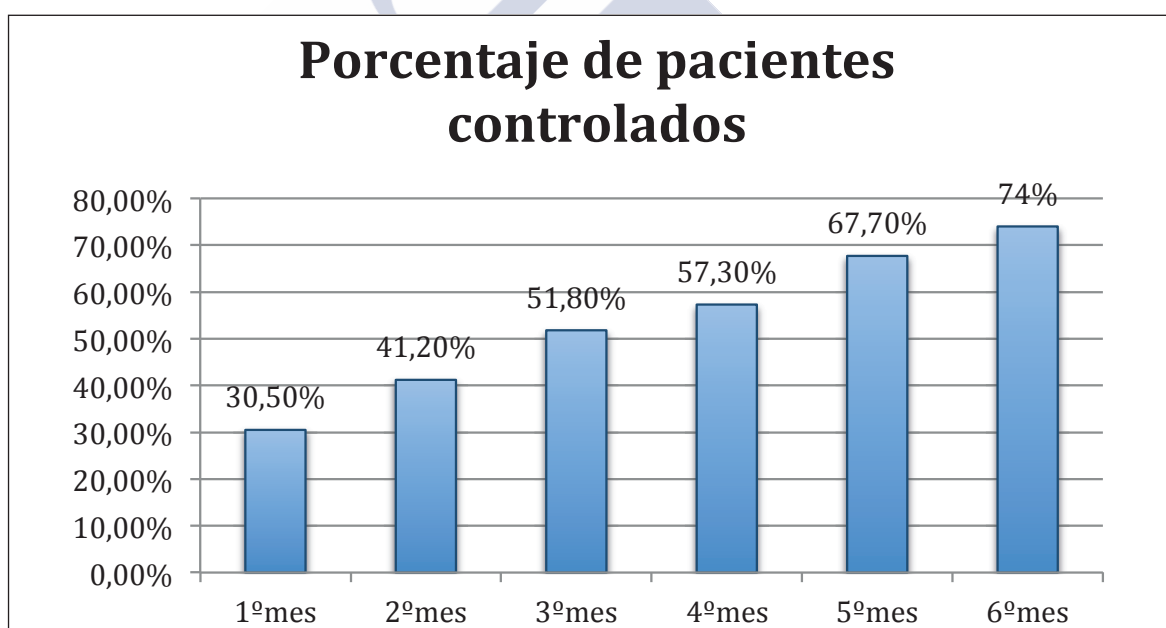


Figura 25. Grado de control de la PA a lo largo del estudio, medido como porcentaje de pacientes controlados

Se calculó el porcentaje de pacientes con PA controlada en cada visita, considerando los valores de control PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg según la guía europea ESH-ESC 2013³. A los 6 meses de seguimiento el 74% de los pacientes presentaban valores de PA controlada.

5.3.2 Medida de PA por MAPA

En cuanto a la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), los resultados del registro de las visitas basal y final se muestran en la siguiente tabla. (Tabla 15)

Observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas visitas para la PAS y la PAD.

	Visita basal			Visita 6 meses			p
	Media (DT)	Mediana	Rango	Media (DT)	Mediana	Rango	
PAS (mmHg)	133,3 (12,6)	133,3	92,3 - 170	120,5 (12,3)	119,3	93 - 157	<0,0001
Media diurna	140,7 (12,8)	141	99 - 179	126,4 (12,3)	125,5	93 - 158	<0,0001
Media nocturna	124,3 (15,2)	123	84 - 158	112,7 (14,7)	111	82 - 158	<0,0001
Media 24 horas	135,1 (12,5)	136	94 - 173	122,3 (12,6)	120	94 - 166	<0,0001
PAD (mmHg)	81,5 (8,8)	82	54,7 - 103,7	72,3 (7,7)	72	49 - 95,3	<0,0001
Media diurna	87,7 (9,5)	88	60 - 115	77,7 (8,6)	78	51 - 99	<0,0001
Media nocturna	74,0 (10,3)	74	47 - 102	65,5 (8,3)	65	47 - 90	<0,0001
Media 24 horas	83,0 (8,9)	85	56 - 106	73,6 (7,9)	73	49 - 97	<0,0001
FC (ppm)							
Media 24 horas	73,0 (9,4)	73	49 - 110	71,7 (10,4)	71	49 - 101	0,0542

Tabla 15

5.4 EVOLUCIÓN DEL FONDO DE OJO

5.4.1 Resultados de medidas obtenidas en retinografías de fondo de ojo por métodos lineal

5.4.1.1 Evolución del diámetro arteriolar y venular lineal

Leyenda

Diámetro arteriolar ojo derecho (OD) basal y a los 6 meses

Diámetro arteriolar ojo izquierdo (OI) basal y a los 6 meses

Diámetro venular ojo derecho (OD) basal y a los 6 meses

Diámetro venular ojo izquierdo (OI) basal y a los 6 meses

Las medidas obtenidas de los diámetros de arteriolas y vénulas por el método lineal son los que se muestran en la tabla 16. En el diámetro arteriolar lineal, se observó un aumento medio de 0,189 μm en el ojo derecho y de 0,173 μm en el ojo izquierdo entre la visita basal y la última visita de seguimiento. Por el contrario en el diámetro venular lineal, se observó una disminución en el ojo derecho de 0,071 μm y en el ojo izquierdo de 0,086 μm .

	Visita basal			Visita 6 meses			p
	Media (DT)	Mediana	Rango	Media (DT)	Mediana	Rango	
Diámetro arteriolar OD (mm)	6,601 (1,724)	5,757	4,290 - 11,324	6,790 (1,806)	5,944	3,140 - 11,324	<0,0001
Diámetro arteriolar OI (mm)	6,652 (1,746)	5,773	4,292 - 10,604	6,808 (1,763)	6,077	4,360 - 10,930	0,0001
Diámetro venular OD (mm)	8,562 (1,961)	7,711	5,541 - 14,750	8,491 (2,117)	7,489	5,670 - 14,750	0,2649
Diámetro venular OI (mm)	8,592 (1,889)	7,788	5,692 - 12,468	8,491 (1,967)	7,652	5,320 - 13,007	0,0802

Tabla 16. Evolución del diámetro de arteriolar e venular (lineal)

	Media del cambio	DT	Mínimo	Máximo
Diámetro arteriolar OD	0,189	0,926	-4,239	3,924
Diámetro arteriolar OI	0,173	0,976	-4,66	3,931
Diámetro venular OD	-0,071	1,03	-4,359	4,25
Diámetro venular OI	-0,086	1	-3,792	4,573

Tabla 17. Media del cambio en diámetro arteriolar e venular (lineal)

5.4.1.2 Evolución del IAV lineal

Leyenda

Índice arterio venoso ojo derecho (IAV OD)

Índice arterio venoso ojo izquierdo (IAV OI)

En cuanto al IAV lineal, se observó un aumento de medio de 0,031 en el ojo derecho y de 0,030 en el ojo izquierdo entre la visita basal y la última visita de seguimiento.

	Visita basal			Visita 6 meses			p
	Media (DT)	Mediana	Rango	Media (DT)	Mediana	Rango	
IAV OD (mm)	0,770 (0,071)	0,769	0,532 - 1,000	0,801 (0,079)	0,808	0,420 - 1,070	<0,0001
IAV OI (mm)	0,777 (0,111)	0,762	0,615 - 2,000	0,807 (0,112)	0,808	0,570 - 2,000	<0,0001

Tabla 18. Evolución del IAV (lineal)

	Media del cambio	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
IAV OD	0,031	0,068	0,028	-0,366	0,275
IAV OI	0,03	0,059	0,0277	-0,22	0,28

Tabla 19. Media del cambio en el IAV (lineal)

5.4.2 Resultados de medidas obtenidas en retinografías de fondo de ojo por métodos snake

5.4.2.1 Evolución del diámetro arteriolar y venular *snake*

Leyenda

Diámetro arteriolar ojo derecho basal y a los 6 meses

Diámetro arteriolar ojo izquierdo basal y a los 6 meses

Diámetro venular ojo derecho basal y a los 6 meses

Diámetro venular ojo izquierdo basal y a los 6 meses

Los diámetros de arteriolas y vénulas obtenidos a través de la medición por el método snake, método que hemos querido validar en este trabajo, se muestran en la tabla 20. Se observó un aumento medio de 0,190 μm en el diámetro arteriolar en el ojo derecho y de 0,161 μm en el ojo izquierdo entre la visita basal y la última visita de seguimiento. Por lo contrario en el diámetro venular Snake se observó una disminución en el ojo derecho de 0,046 μm y en el ojo izquierdo de 0,025 μm .

	Visita basal			Visita 6 meses			p
	Media (DT)	Med	Rango	Media (DT)	Med	Rango	
Diámetro arteriolar OD (mm)	5,998 (1,539)	5,222	4,305 - 10,066	6,225 (1,638)	5,441	4,361 - 10,364	<0,0001
Diámetro arteriolar OI (mm)	6,084 (1,630)	5,253	4,134 - 10,127	6,287 (1,654)	5,435	4,388 - 10,127	0,0027
Diámetro venular OD (mm)	7,817 (1,859)	7,017	5,067 - 13,564	7,837 (2,066)	6,88	5,148 - 13,056	0,0025
Diámetro venular OI (mm)	7,905 (1,912)	7,037	5,292 - 12,398	7,907 (1,997)	6,987	5,096 - 13,721	0,3511

Tabla 20. Evolución del diámetro arteriolar y venular (snake)

	Media del cambio	DT	Mínimo	Máximo
Diámetro arteriolar OD	0,19	0,574	-2,139	3,979
Diámetro arteriolar OI	0,161	0,586	-1,283	3,906
Diámetro venular OD	-0,046	0,758	-2,293	4,79
Diámetro venular OI	-0,025	0,765	-2,225	4,488

Tabla 21. Media del cambio en el diámetro arteriolar y venular (snake)

5.4.2.2 Evolución del IAV *snake*

Leyenda

Índice arterio venoso ojo derecho (IAV OD)

Índice arterio venoso ojo izquierdo (IAV OI)

En cuanto a la evolución del índice arteriolar-venular Snake se observó un aumento de medio de 0,031 en el ojo derecho y de 0,026 en el ojo izquierdo entre la visita basal y la última visita de seguimiento.

	Visita basal			Visita 6 meses			p
	Media (DT)	Mediana	Rango	Media (DT)	Mediana	Rango	
IAV OD (mm)	0,769 (0,065)	0,767	0,559 - 0,960	0,799 (0,066)	0,803	0,640 - 1,020	<0,0001
IAV OI (mm)	0,770 (0,065)	0,764	0,638 - 1,000	0,796 (0,071)	0,802	0,600 - 1,102	<0,0001

Tabla 22. Evolución IAV (snake)

	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
IAV OD	0,031	0,055	0,02	-0,27	0,205
IAV OI	0,026	0,058	0,0154	-0,182	0,272

Tabla 23. Media de cambio en el IAV (snake)

Se calculó el porcentaje de pacientes en los que el índice arteriolar-venular de la retina aumentaba entre la visita final (6 meses) y la visita basal para cada técnica (lineal y Snake). El IAV, aumentó en el 88% de los pacientes en los que la PA (sistólica y/o diastólica) descendió tras 6 meses de tratamiento.

También se calculó el porcentaje de pacientes en los que el índice arteriolar-venular de la retina aumentaba como mínimo un 1% entre la visita final y la visita basal para cada técnica (lineal y *snake*). Como podemos observar en la figura 26, en más del 50% de los casos, el IAV aumentó más del 1% con ambos métodos (lineal y snake) y en ambos ojos.

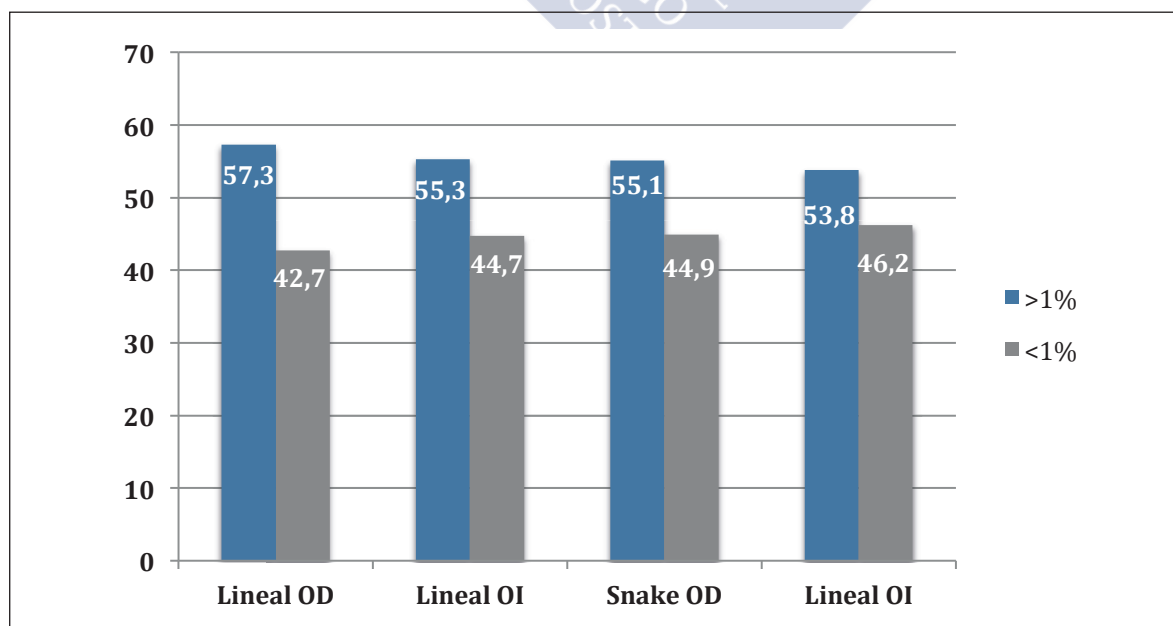


Figura 26. Cambio en el índice arteriovenoso

5.5 EXPERIMENTO 1. ANÁLISIS VARIABLES ASOCIADAS A CAMBIOS EN EN EL IAV RETINIANO

5.5.1 Relación de variables distintas a la PA con cambios en IAV

Se llevó a cabo un estudio para conocer los posibles factores asociados a los cambios observados en la microcirculación retiniana. Se consideró que existía cambio en la microcirculación de la retina cuando el IAV aumentaba entre la visita final y la visita basal. Los factores considerados fueron los siguientes:

- Sexo (hombre/mujer).
- Edad (<57 años/>57 años).
- Factores de riesgo cardiovascular (ausencia/presencia).
- Lesiones de órganos diana (ausencia/ presencia).
- Diagnóstico de HTA (de novo/ con anterioridad).
- Tratamiento anterior para la HTA (ausencia/presencia).
- Tratamiento anterior para la hipertensión con diuréticos (No / Sí)
- Tratamiento anterior para la hipertensión con IECAS (No / Sí)
- Tratamiento anterior para la hipertensión con ARA II (No / Sí)
- Tratamiento anterior para la hipertensión con β -bloqueantes (No / Sí)
- Tratamiento al inicio del estudio con diuréticos (No / Sí)
- Tratamiento al inicio del estudio con β -bloqueantes (No / Sí)
- Tratamiento al inicio del estudio con α -bloqueantes (No / Sí)
- Tratamiento al inicio del estudio con otro tratamiento (No / Sí)
- Cambios en el tratamiento antihipertensivo a lo largo del estudio (No /Sí)

Para ello se realizó un modelo de regresión logística, con un nivel de significación bilateral del 0,05 para todas la pruebas estadística. La selección de los factores asociados se llevó a cabo mediante el modelo de pasos hacia atrás, empleando el criterio condicional.

No se encontraron factores asociados a los cambios en la microcirculación retiniana en ambos ojos mediante medición lineal ni la medición *snakes* para la muestra de pacientes, a excepción del tratamiento con diuréticos anterior al estudio.

Según las características analizadas para la asociación de los cambios observados en la microcirculación retiniana, el haber estado recibiendo tratamiento con diuréticos antes de la inclusión en el estudio se asoció con cambios en el IAV al sexto mes de seguimiento con respecto a los pacientes que no habían sido tratados previamente con diuréticos OR: 2,805, (CI 95% : 1.26 – 6.242; $p=0.0115$). Sin embargo, al inicio del estudio no hubo diferencias en los niveles de presión entre aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con diuréticos y los que no lo habían recibido.

En cuanto al perfil lipídico, se valoró la relación del IAV con cambios en el LDL-colesterol y HDL-colesterol.

Se consideró que existía cambio en la microcirculación de la retina cuando el índice arteriolar-venular aumentaba entre la visita final y la visita basal. Para obtener el descenso del colesterol LDL se calculó la diferencia entre la medición analítica basal y a los 6 meses de seguimiento, obteniendo así valores positivos para los descensos y valores negativos para los aumentos. También se calculó el aumento del colesterol HDL mediante la diferencia entre la medición analítica a los 6 meses de seguimiento menos la determinación analítica basal, obteniendo así valores positivos para los aumentos y valores negativos para los descensos.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas tanto en el descenso de LDL-colesterol como en el incremento de HDL-colesterol con el cambio en el IAV, tanto en la medición lineal como en la medición snake. (prueba U de Mann-Whitney; $p > 0.05$).

En cuanto a la toma de estatinas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de la PA, tanto en la visita basal como a los 6 meses de seguimiento, en función de si los pacientes tomaban estatinas (prueba U de Mann-Whitney; $p > 0.05$).

Así mismo, se analizó si la toma de estatinas se asociaba a un mayor aumento del IAV a los 6 meses de seguimiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IAV del ojo izquierdo mediante la medición lineal y snake a los 6 meses de seguimiento en función de la toma de estatinas, observándose valores mayores del índice arteriolar-venular en los pacientes que tomaban estatinas en el momento de inicial el estudio (prueba U de Mann-Whitney; $p < 0.05$).

5.5.2 Relación de PA en clínica con cambios en IAV

Mención aparte requiere la relación entre los cambios en el IAV con las cifras de PA. Aunque se observa claramente una tendencia entre la disminución de la PA, tanto sistólica como diastólica con el aumento en el IAV experimentado por el paciente durante el seguimiento, no existe correlación lineal entre ambas variables, es decir, que la disminución de la PA en un paciente no es proporcional al aumento del IAV de ese paciente. Es decir que no se han encontrado diferencias significativas en el aumento del IAV entre los pacientes con un mejor control tensional (aquellos con PA por debajo de 140/90 mmHg e incluso con PA $\leq 135/85$ mmHg).

Tampoco hemos encontrado correlación significativa entre la disminución de PA y el aumento del diámetro en arteriolas y vénulas durante el seguimiento.

Correlación diferencia PA clínica - diferencia IAV		Diferencia IAV Izquierdo	Diferencia IAV Derecho
Diferencia PA Sistólica clínica	Pearson Correlation	-0,055	-0,124
	Sig. (2-tailed)	0,646	0,285
Diferencia PA Diastólica clínica	Pearson Correlation	-0,061	-0,183
	Sig. (2-tailed)	0,614	0,114

Tabla 24. Correlación entre diferencia de PA en clínica y modificaciones del IAV

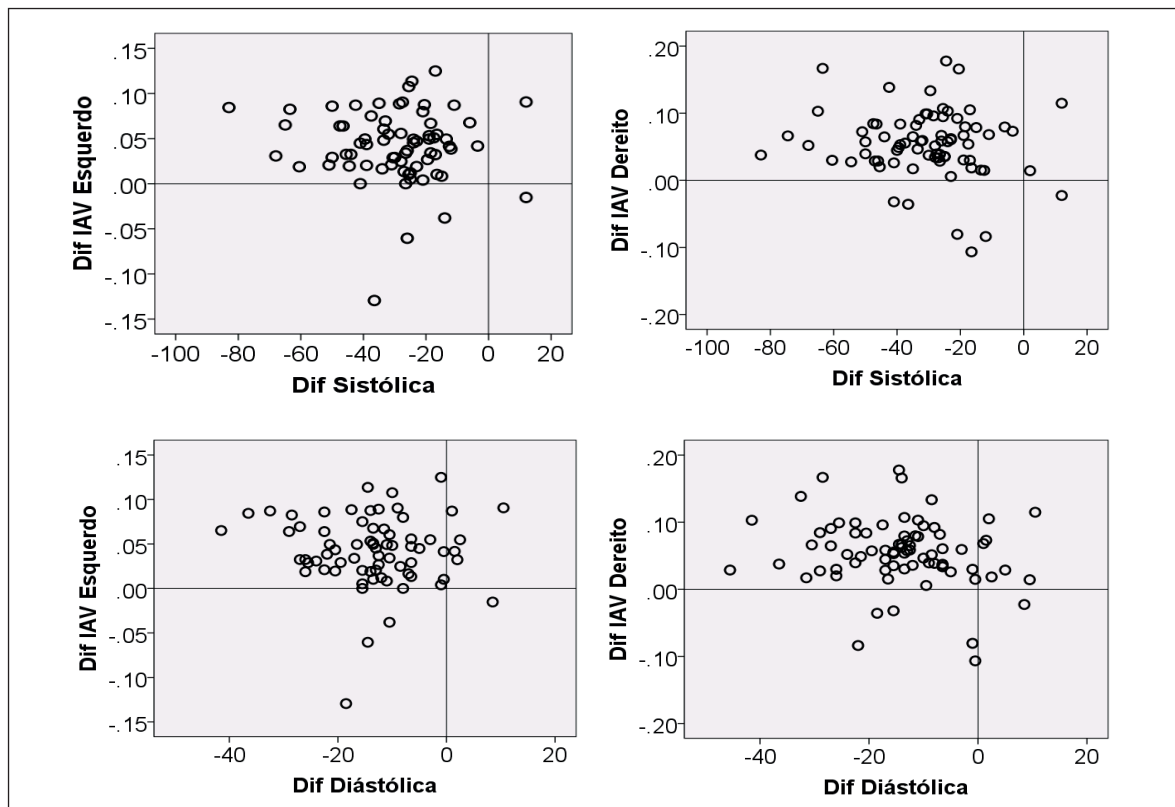


Figura 27. Relación entre descenso de la PA y aumento del IAV al final del estudio

Pero como podemos observar en la figura 27, el IAV en ambos ojos aumenta en los casos en que se produce descenso de la PA, tanto sistólica como diastólica. Es decir, que aunque un descenso en la PA a lo largo del estudio no se haya podido asociar a un incremento proporcionalmente cuantitativo y lineal del IAV, éste incremento se da en condiciones en donde la PA (sistólica y/o diastólica) disminuye.

5.5.3 Relación de MAPA 24 horas con cambios en IAV

Se valoró la relación existente entre IAV en visita basal y a los 6 meses con medidas de MAPA de 24 horas en los mismos instantes de tiempo (basal y a los 6 meses).

La variables de la MAPA que consideramos son:

- PAS en período de actividad.
- PAD en período de actividad.
- PAS en período de descanso.
- PAD en período de descanso.
- PAS durante registro de 24 horas.
- PAD durante registro de 24 horas.
- Descenso nocturno de PAS respecto al período de día.
- Descenso nocturno de PAD respecto al período de día.

		Medida diurna		Medida nocturna		Descenso nocturno		Medida 24 horas	
		PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Visita basal									
IAV OD	Coef, ^a	-0,1372	-0,1485	-0,102	-0,1505	0,0141	0,0166	-0,1342	-0,1717
	Sig,	0,0687	0,0486*	0,1769	0,0455*	0,8527	0,8267	0,0759	0,0227*
	n	177	177	177	177	177	177	176	176
IAV OI	Coef, ^a	-0,222	-0,1802	-0,1929	-0,1803	0,0329	-0,0161	-0,2197	-0,1975
	Sig,	0,003*	0,0164*	0,0101*	0,0163*	0,6636	0,8321	0,0034*	0,0086*
	n	177	177	177	177	177	177	176	176
Visita 6 meses									
IAV OD	Coef, ^a	-0,0676	-0,1038	-0,0395	-0,0232	-0,0032	-0,0098	-0,0596	-0,0932
	Sig,	0,4632	0,2591	0,6685	0,8017	0,9724	0,9153	0,518	0,3112
	n	120	120	120	120	120	121	120	120
IAV OI	Coef, ^a	-0,1661	-0,1334	-0,1251	-0,1312	-0,045	-0,0396	-0,1622	-0,1437
	Sig,	0,0686	0,1448	0,1715	0,1514	0,6254	0,6667	0,0755	0,116
	n	121	121	121	121	120	121	121	121

Tabla 25. Matriz de correlaciones entre IAV y el registro MAPA

En la visita basal, existe una correlación significativa entre el IAV del ojo izquierdo con cada una de las variables de la MAPA; a excepción de la profundidad, tanto para la profundidad sistólica como la profundidad diastólica.

En cuanto al IAV del ojo derecho, existe correlación significativa con variables relacionadas con la PAD tanto en período de actividad, descanso y durante las 24 horas; pero no hay relación entre el IAV del OD con la PAS ni tampoco con la profundidad sistólica ni diastólica.

En la visita de los 6 meses, no hemos encontrado correlaciones significativas entre el IAV de ambos ojos con ninguna de las variables de la MAPA.

Además se valoró la relación entre las modificaciones de las distintas variables medidas en la MAPA con las modificaciones en el IAV en el mismo período de tiempo y para cada ojo. Tabla 26

		Medida diurna		Medida nocturna		Descenso nocturno		Medida 24 horas	
		Diferencia PAS	Diferencia PAD	Diferencia PAS	Diferencia PAD	Diferencia PAS	Diferencia PAD	Diferencia PAS	Diferencia PAD
Diferencia IAV OI	Coef,	0,035	0,262*	0,068	0,021	0,203	0,249*	0,232	0,187
	Sig,	0,784	0,03*	0,578	0,867	0,098	0,041*	0,055	0,125
Diferencia IAV OD	Coef,	-0,013	-0,017	0,2	-0,05	0,063	0,006	0,084	0,003
	Sig,	0,913	0,887	0,866	0,672	0,593	0,961	0,476	0,977

Tabla 26. Relación entre las modificaciones de las distintas variables medidas en la MAPA con las modificaciones en el IAV

A la vista de los resultados observados, podemos decir que existe correlación, que aunque no muy potente, es significativa, entre la modificación de la PAD en el período de día y la modificación del IAV izquierdo (coeficiente correlación Pearson de 0,262; p: 0,03). Asimismo, existe correlación entre la regresión del descenso nocturno de la PAD con la modificación del IAV del ojo izquierdo (coeficiente correlación Pearson de 0,249; p: 0,041).

5.6 EXPERIMENTO 2: EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE LAS MEDIDAS REALIZADAS POR LOS MÉTODOS LINEAL Y SNAKE. VALIDACIÓN DEL MÉTODO BASADO EN SNAKES

Con este experimento se pretende valorar el nuevo método de medida basado en el modelo de *snakes* con respecto al método lineal, previamente validado, y que usábamos hasta este momento como herramienta para la determinación de los calibres vasculares de arteriolas y vénulas y el cálculo del IAV retiniano.

Para ello se plantean y realizan tres supuestos:

- La evaluación **por un mismo observador** de 268 retinografías pertenecientes a los pacientes hipertensos que acudieron a los servicios de medicina interna de Conxo y Barbanza para valorar la correlación entre diámetros arteriulares, diámetros venulares e IAV medidos por el método lineal y por el método snake respectivamente.
- Evaluación de forma ciega por parte de **dos observadores distintos** de las **mismas retinografías**, (las referidas en el punto anterior), para valorar la correlación entre las medidas realizadas por cada observador sobre un mismo fondo de ojo: diámetro arteriolar, diámetro venular e IAV.
- Evaluación por parte de **dos observadores distintos** de 173 fotografías pertenecientes a **dos centros distintos**.

5.6.1 Evaluación de la concordancia lineal y snake por un mismo observador

Evaluamos la variabilidad entre las mediciones realizadas por un mismo observador sobre 268 las fotografías digitales de retina a través del método lineal y del método *snake*, a partir del método de Bland-Altman. Este método consiste en representar gráficamente las diferencias de dos mediciones frente a la media de éstas, además se presentó el histograma de las diferencias entre mediciones y la correlación entre ambas.

Se observaron correlaciones entre todas las mediciones de ambos ojos mediante la técnica lineal o *snake* positivas y estadísticamente diferentes de cero (coeficiente de correlación de Spearman; $p < 0,05$).

5.6.1.1 Correlación entre lineal y snake sobre diámetros vasculares

El análisis de Bland-Altman proporcionó los límites de concordancia para la diferencia entre los dos métodos de medición entre en el diámetro arteriolar del ojo derecho (-0,5958 – 1,5439; IC 95%) y en el ojo izquierdo de (-0,6106 – 1,5692; IC 95%).

Se obtuvieron correlaciones significativas para el diámetro de arteriolas y vénulas tanto en el ojo derecho como en el ojo izquierdo. El coeficiente de correlación de Spearman fue y significativo y mayor a 0,80 en todos los casos de valoración de diámetros vasculares (arteriolas y vénulas) en ambos ojos.

	Coeficiente de correlación de Spearman (r)	p
Diámetro Arteriolar OD	0,8420	<0,001
Diámetro Arteriolar OI	0,8320	<0,001
Diámetro Venular OD	0,8664	<0,001
Diámetro venular OI	0,8721	<0,001

Tabla 27. Correlación entre ambos métodos del diámetro arteriolar de ambos ojos

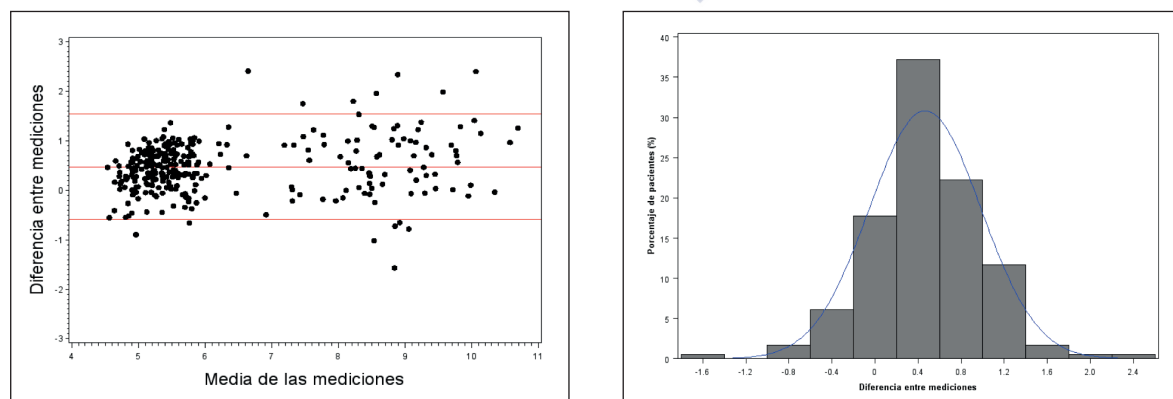


Figura 28. Concordancia de la medición del diámetro arteriolar del OD

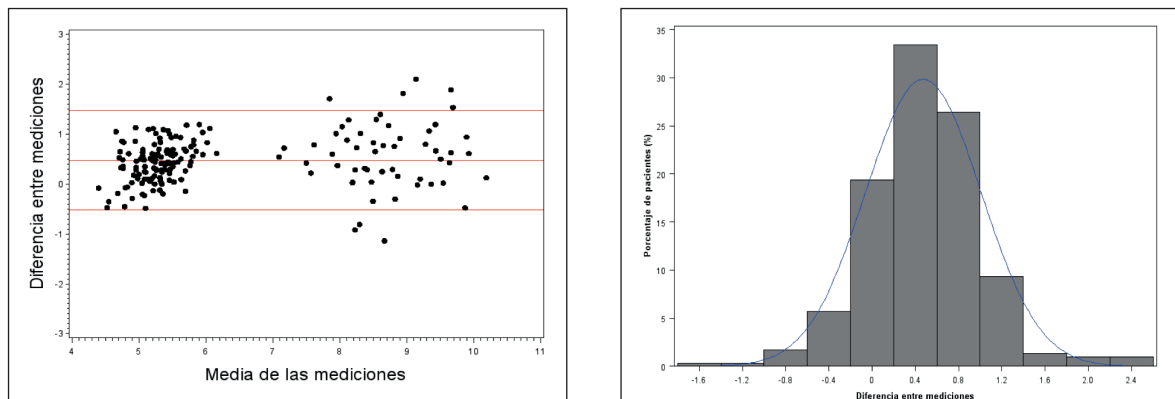


Figura 29. Concordancia de la medición del diámetro arteriolar del OI

El análisis de Bland-Altman proporcionó los límites de concordancia para la diferencia entre los dos métodos de medición entre en el diámetro venular para el ojo derecho (-0,9350 – 2,1007; IC 95%) y el ojo izquierdo de (-0,7477 – 1,8456; IC 95%).

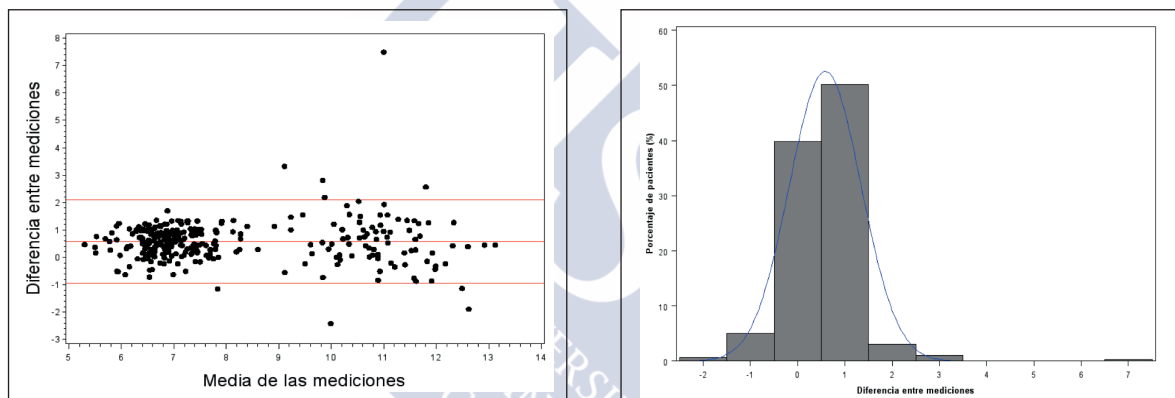


Figura 30. Concordancia de la medición del diámetro venular del OD

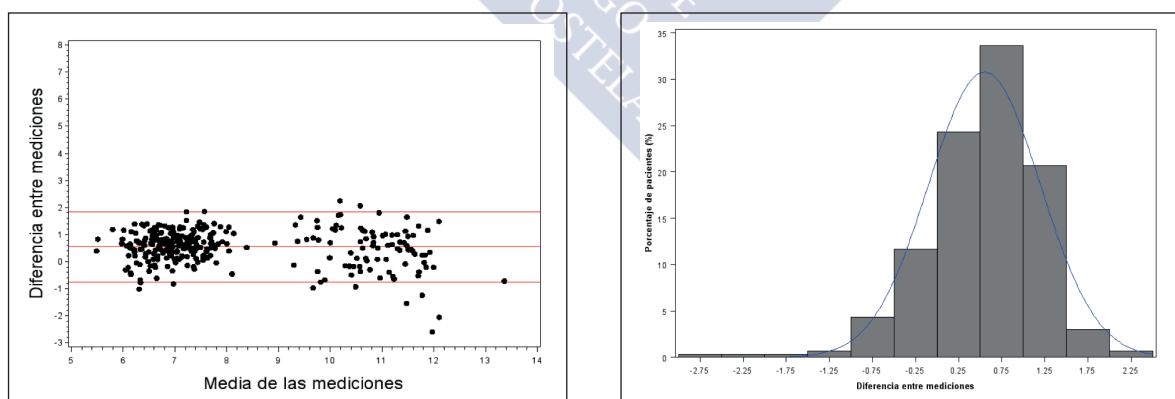


Figura 31. Concordancia de la medición del diámetro venular del OI

5.6.1.2 Correlación entre lineal y snake sobre índice arteriovenoso

El análisis de Bland-Altman también proporcionó los límites de concordancia para la diferencia en el IAV entre los dos métodos de medición para el ojo derecho (-0,0835 – 0,0856; IC 95%) y para el ojo izquierdo de (-0,0856 – 0,0880; IC 95%).

Se obtuvieron correlaciones significativas para el IAV en el ojo derecho y el IAV en el ojo izquierdo. El coeficiente de correlación de Spearman fue significativo y con un valor de 0,8385 en el IAV del ojo derecho. En el ojo izquierdo, el coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,8688 y significativo; $p < 0,001$

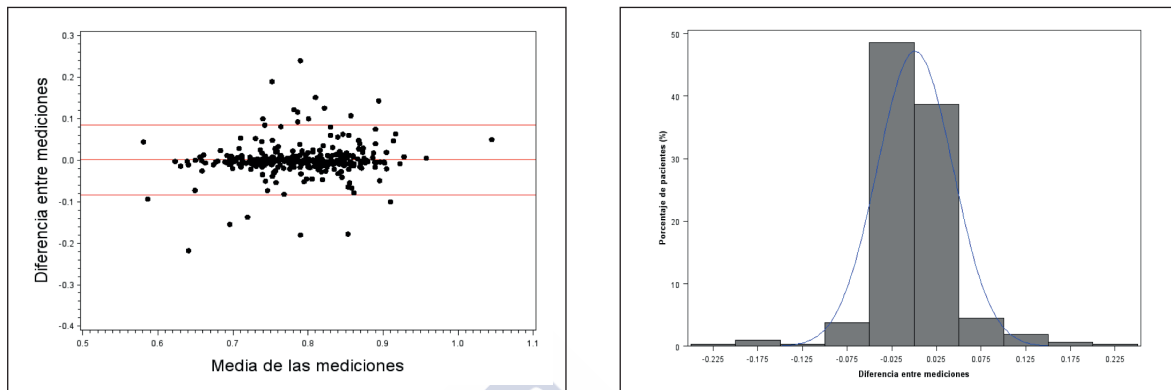


Figura 32. Concordancia de la medición del índice arteriovenoso del OD

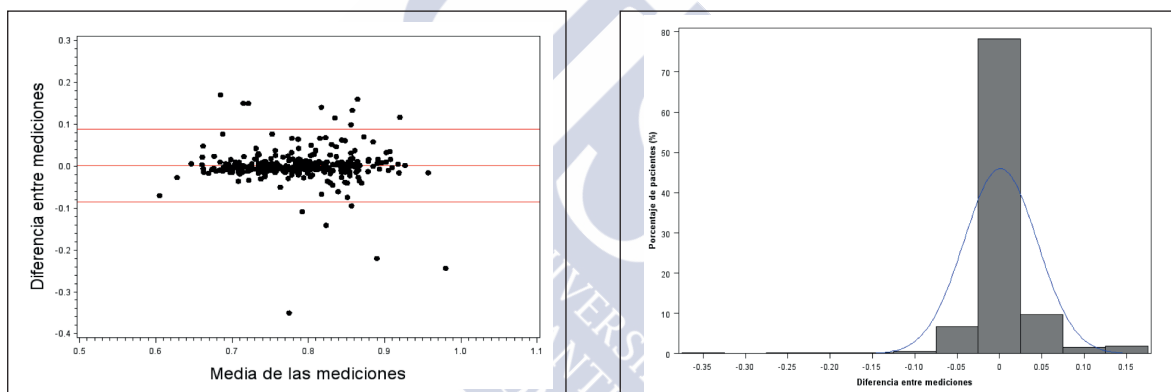


Figura 33. Concordancia de la medición del índice arteriovenoso del OI

5.6.2 Evaluación de la concordancia lineal y snake entre dos observadores distintos sobre las mismas retinografías

Evaluamos la concordancia entre dos evaluadores distintos, ambos con experiencia en el análisis de fotografía de fondo de ojo y en el cálculo del IAV. Los dos observadores analizaron las mismas retinografías.

La evaluación de la concordancia se realizó sobre las mismas fotografías de fondo de ojo, es decir ambos observadores analizaron las mismas retinografías, de forma ciega (es decir uno no sabía el resultado de evaluación del otro) y en los mismos instantes de tiempo, en la visita basal y a los 6 meses.

Se analizó la evaluación de la concordancia en la medida de los diámetros arteriolares y venulares y en el IAV.

Se observaron correlaciones entre evaluadores en todas las mediciones en ambos ojos, tanto en la visita basal como a los 6 meses de seguimiento positivas y estadísticamente diferentes de cero (coeficiente de correlación de Spearman; $p < 0,05$).

El análisis de Bland-Altman proporcionó los límites de concordancia para la diferencia entre los dos evaluadores en el diámetro arteriolar en la visita inicial, tanto en el ojo derecho (-1,1178 – 1,2114; IC 95%) como en el ojo izquierdo de (-1,1287 – 1,1343; IC 95%). Y la concordancia, a los 6 meses de seguimiento, para la diferencia entre los dos evaluadores, en los diámetros arteriolares del ojo derecho (-1,5631 – 1,8594; IC 95%) y en los diámetros arteriolares del ojo izquierdo (-1,5834 – 1,7250; IC 95%).

El análisis de Bland-Altman proporcionó los límites de concordancia para la diferencia entre los dos evaluadores en el diámetro venular en la visita basal, tanto en el el ojo derecho (-1,2364 – 1,8700; IC 95%) como en el ojo izquierdo de (-1,0341 – 1,5433; IC 95%). Y la concordancia, para la diferencia entre los dos evaluadores, en los diámetros venulares del ojo derecho (-1,7866 – 2,2915; IC 95%) y en los diámetros venulares del ojo izquierdo (-1,0338 – 2,2135; IC 95%), a los 6 meses de seguimiento.

En la tabla 28, se muestran los coeficientes de correlación (r) entre los dos observadores y el nivel de significación obtenido para las mediciones con el método lineal y con el método *snake* para diámetros arteriolares y venosos en la visita basal y en la visita de seguimiento de los 6 meses.

	Coefficiente de correlación de Spearman (r)	p
Diámetro arteriolar OD basal	0,8325	<0,0001
Diámetro arteriolar OI basal	0,8297	<0,0001
Diámetro arteriolar OD 6 meses	0,8126	<0,0001
Diámetro arteriolar OI 6 meses	0,7847	<0,0001
Diámetro venular OD basal	0,8893	<0,0001
Diámetro venular OI basal	0,8463	<0,0001
Diámetro venular OD 6 meses	0,8440	<0,0001
Diámetro venular OI 6 meses	0,8237	<0,0001

Tabla 28. Correlación entre dos observadores de las medidas lineal y snake.

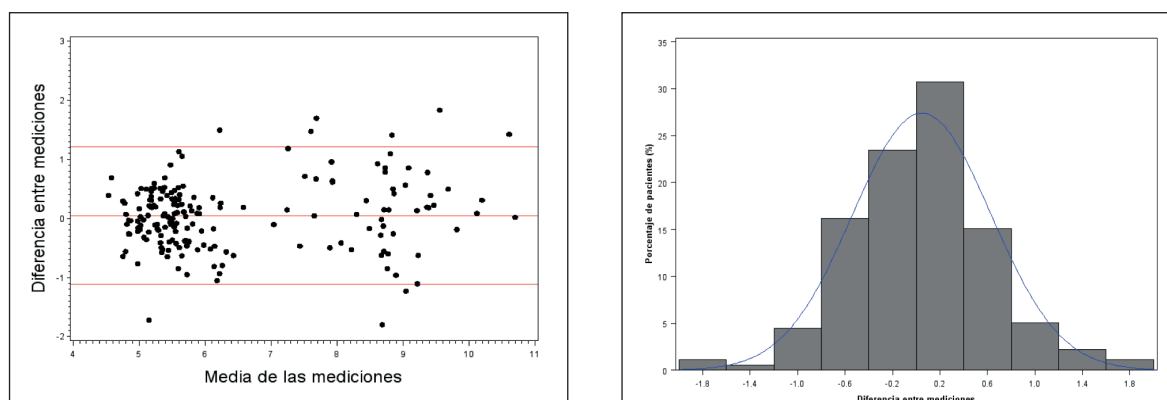


Figura 34. Concordancia entre evaluadores del diámetro arteriolar del ojo derecho (vista basal)

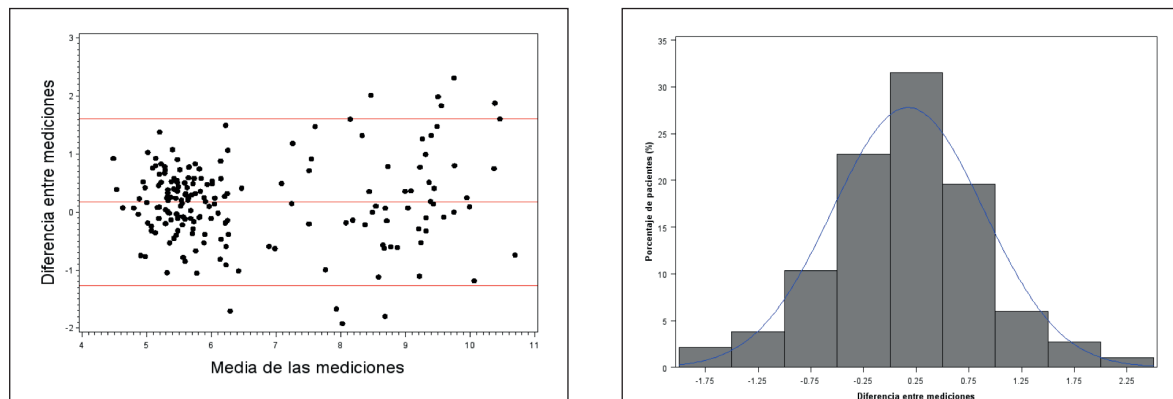


Figura 35. Concordancia entre evaluadores del diámetro arteriolar del ojo derecho (vista 6)

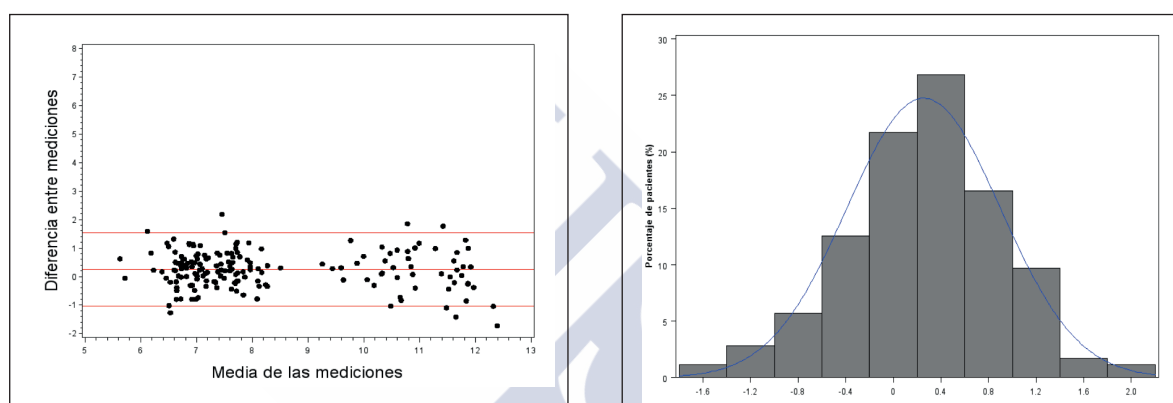


Figura 36. Concordancia entre evaluadores en el diámetro venular del ojo izquierdo, (visita basal)

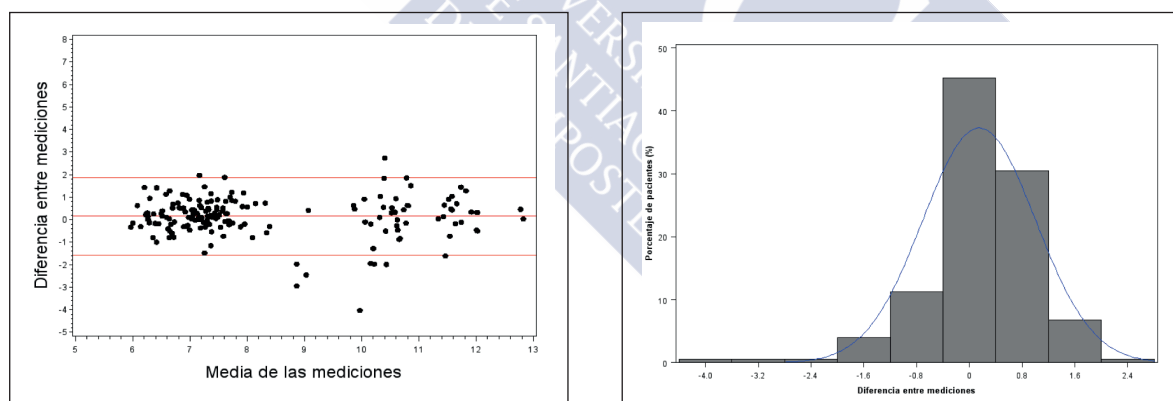


Figura 37. Concordancia entre evaluadores en el diámetro venular del ojo izquierdo (visita 6)

En cuanto al IAV, el análisis de Bland-Altman proporcionó los límites de concordancia para la diferencia entre los dos evaluadores en el índice arteriolar-venular en la visita basal del ojo derecho (-0,1416 – 0,0914; IC 95%) y en el ojo izquierdo de (-0,2339 – 0,1912; IC 95%); y a los 6 meses de seguimiento en el ojo derecho (-0,1517 – 0,1455; IC 95%) y en el ojo izquierdo de (-0,2227 – 0,2178; IC 95%).

En la tabla, se muestran los coeficientes de correlación (r) entre los dos observadores y el nivel de significación obtenido para las mediciones del IAV con el método lineal y con el método *snake*, tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento de los 6 meses.

	Coefficiente de correlación de Spearman (r)	p
IAV OD basal	0,6320	<0,0001
IAV OI basal	0,6281	<0,0001
IAV OD 6 meses	0,4762	<0,0001
IAV OI 6 meses	0,5116	<0,0001

Tabla 29. Correlación entre las medidas de ambos observadores y ambos métodos

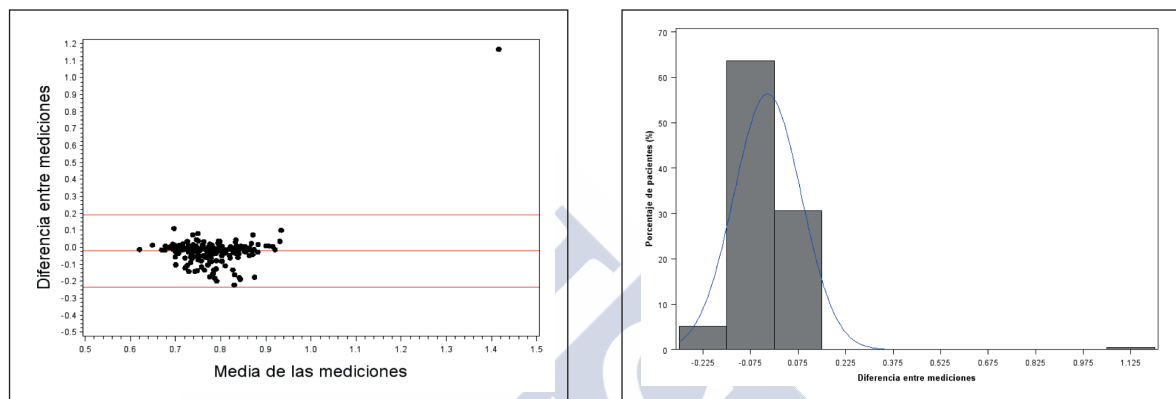


Figura 38. Concordancia entre evaluadores del índice arteriolar-venular del ojo izquierdo (visita basal)

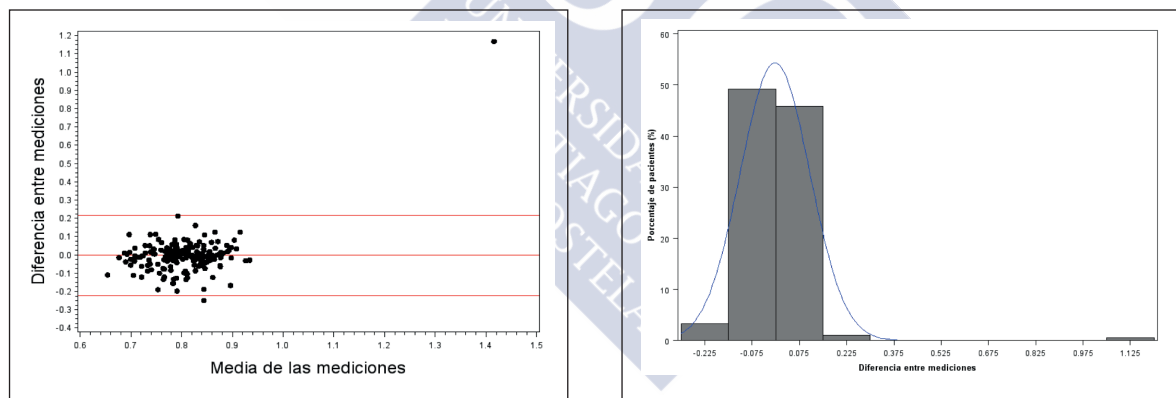


Figura 39. Concordancia entre evaluadores del índice arteriolar-venular del ojo izquierdo (visita 6)

En este caso, los coeficientes de correlación aunque tienen una potencia algo inferior, continúan siendo significativos.

5.6.3 Evaluación de la concordancia lineal y *snake* entre dos observadores distintos sobre distintas retinografías

Para terminar con la validación del método *snake*, se analizaron 173 fotografías digitales de fondos de ojo correspondientes a un total de 96 pacientes hipertensos que acudieron de forma sucesiva a las consultas de Medicina Interna de dos centros distintos de dos ciudades distintas (Santiago de Compostela y A Coruña), con un observador distinto para cada centro.

Cada uno de los observadores valoraba y medía de forma independiente los fondos de ojo de los pacientes correspondientes a su centro (107 fondos de ojo en un centro y 66 fondos de ojo en el otro centro), por ambos métodos lineal y snake.

Los resultados se analizaron en el conjunto de la muestra y en los dos grupos por separado.

Se determinó el coeficiente de correlación intraclase entre los valores del IAV obtenidos por ambos métodos en el grupo de imágenes de Santiago y de A Coruña.

El IAV lineal medio en el grupo de pacientes de A Coruña fue de 0,7805 ($\pm 0,0610$) por el método lineal y de 0,7813 ($\pm 0,066$) por el método *snakes*. En el grupo de Santiago, el IAV lineal fue de 0,7899 ($\pm 0,0713$) y por el método *snakes* fue de 0,7988 ($\pm 0,06952$). Los test de Kolmogorov con la corrección de Lilliefors mostraron una $p > 0,05$. En consecuencia, se asumió que la diferencia entre los dos métodos siguen una distribución normal, tanto en las imágenes de A Coruña como en las de Santiago, y se procedió a realizar el coeficiente de correlación intraclase en ambos grupos. El estadístico de fiabilidad alfa de Cronbach fue de 0,974 con un coeficiente de correlación intraclase de 0,949 para el grupo de Santiago. El estadístico alfa de Cronbach para el grupo de imágenes de A Coruña fue de 0,923, con un coeficiente intraclase de 0,857 ($p < 0,001$).

Podemos decir por tanto, que existe una elevada correlación en las imágenes analizadas por ambos observadores, lo que confirma la fiabilidad del método *snake* con respecto al lineal previamente validado.

5.7 EXPERIMENTO 3: COMPARACIÓN ENTRE EL MÉTODO DE MEDICIÓN SEMIAUTOMÁTICO BASADO EN EL MODELO DE SNAKES CON EL MÉTODO DE MEDICIÓN AUTOMÁTICO

Se realiza el estudio comparativo entre el cálculo del IAV por el método semiautomático por snake, ya validado con anterioridad y el método automático de medida de calibre vascular e IAV.

Se analizan las fotografías de pacientes hipertensos en 5 hospitales de la geografía gallega pertenecientes al estudio POSTEL.

Se analiza simplemente la correlación de los índices arteriovenosos medidos a través de ambos métodos, se tienen en cuenta las fotos en sí mismas, con independencia de si pertenecen al ojo derecho o izquierdo y con independencia de en qué momento se realiza la retinografía (en la visita basal o la visita de los 6 meses), pues el objeto de estudio en este experimento es conocer la medida del IAV de la misma foto a través de dos métodos distintos y la correlación de esos índices.

Disponemos para este experimento de 647 fotografías digitales de fondos de ojo correspondientes a pacientes hipertensos pertenecientes al estudio POSTEL, que acudieron a consultas de Medicina Interna de los centros participantes de manera consecutiva.

En el hospital Abente y Lago de A Coruña se realizaron 78 retinografías, en el hospital San Rafael de A Coruña se realizaron 56 retinografías, en el hospital Xeral Calde de Lugo

73 retinografías, en el Hospital del Barbanza en Ribeira 115 retinografías y por último en el hospital de Conxo en Santiago de Compostela 325 retinografías.

Las fotografías fueron tomadas en cada centro por el oftalmólogo de cada hospital, siguiendo en todos ellos las mismas directrices que se explicaron con anterioridad en el capítulo de Material y Métodos. Una vez realizadas se subían a la plataforma informática SIRIUS para su posterior análisis semiautomático por el método *snakes* y para el análisis automático.

El análisis semiautomático snake de todas las fotografías de todos los centros los realizó un único experto, para así evitar posibles sesgos del observador que se pueden dar con el método semiautomático.

El análisis automático lo hace directamente el sistema informático diseñado a tal fin que hace un barrido de todas la fotografías para el cálculo del IAV en cada una de ellas.

El estudio comparativo se realizó sobre los IAV medidos por ambos métodos del total de 647 fotografías. Mostramos a continuación el análisis descriptivo de los datos

Hospital Abente y Lago, (figura 40).

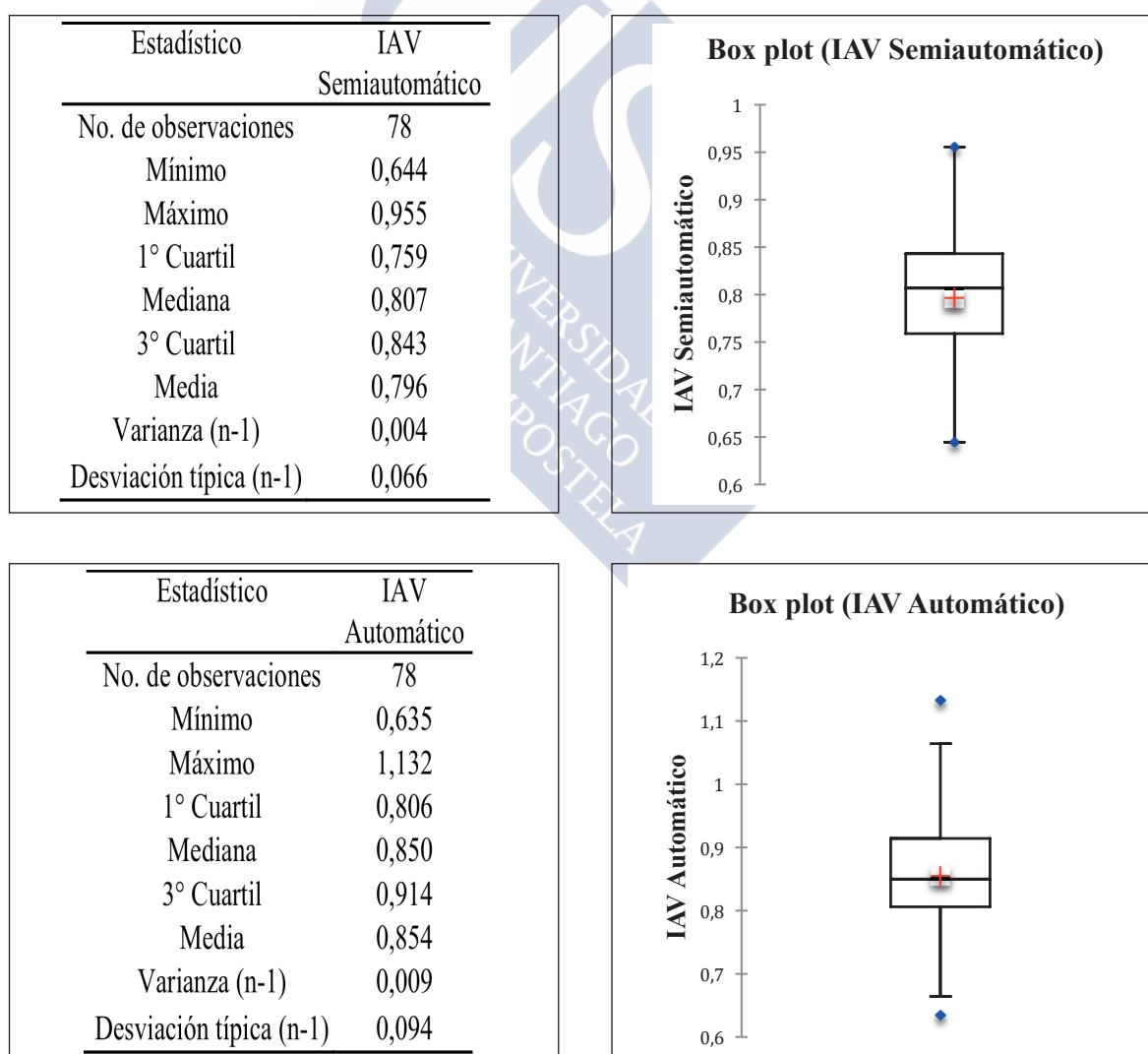


Figura 40. Comparativo semiautomático frente automático de las medidas del IAV realizadas en el Hospital Abente y Lago

Hospital San Rafael, (figura 41)

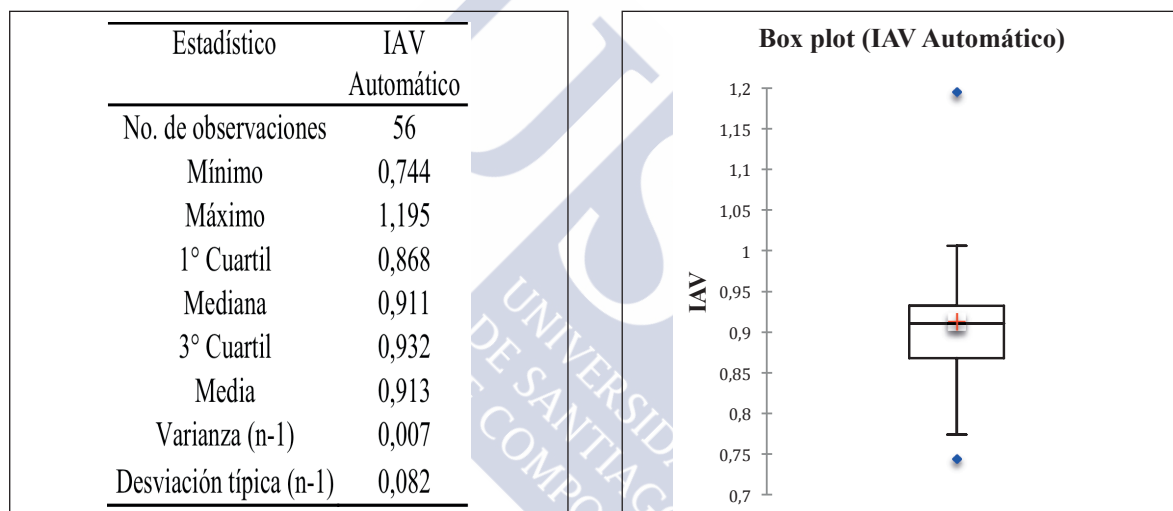
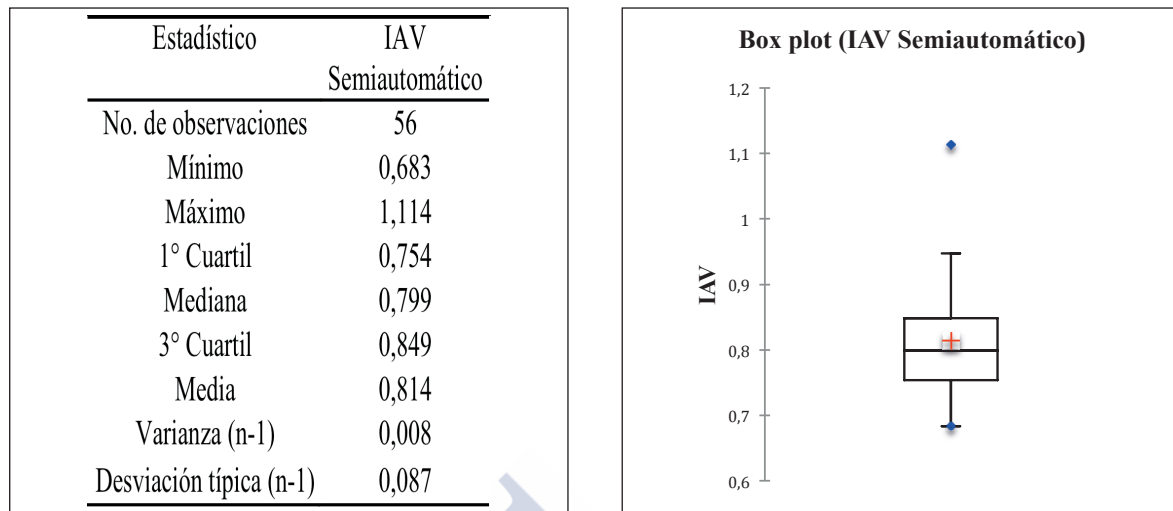
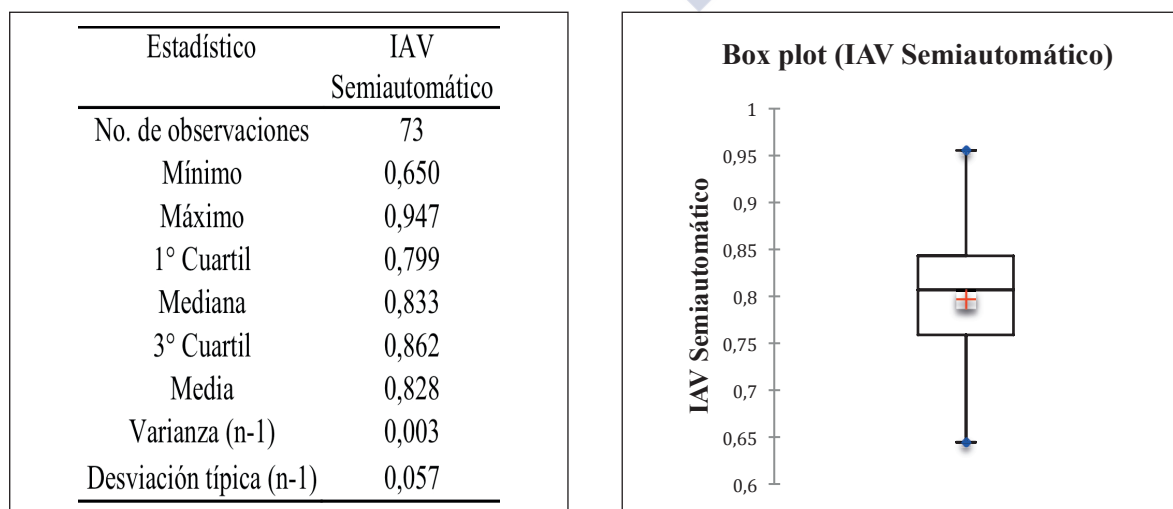


Figura 41. Comparativo semiautomático de las medidas del IAV realizadas en el Hospital San Rafael

Hospital Xeral Calde, (figura 42)



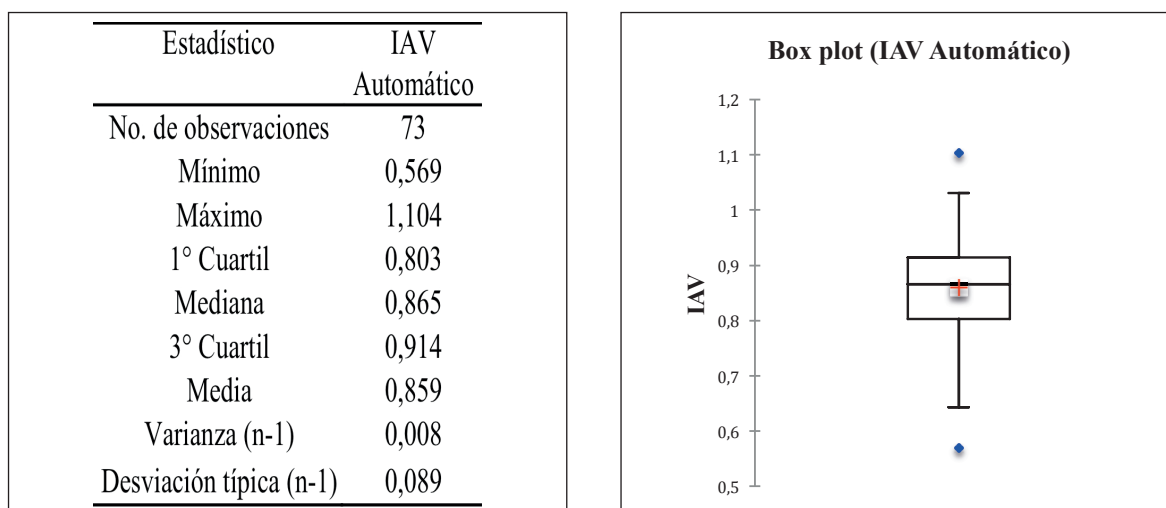


Figura 42. Comparativo semiautomático frente automático de las medidas del IAV realizadas en el Hospital Xeral Calde

Hospital del Barbanza, (figura 43)

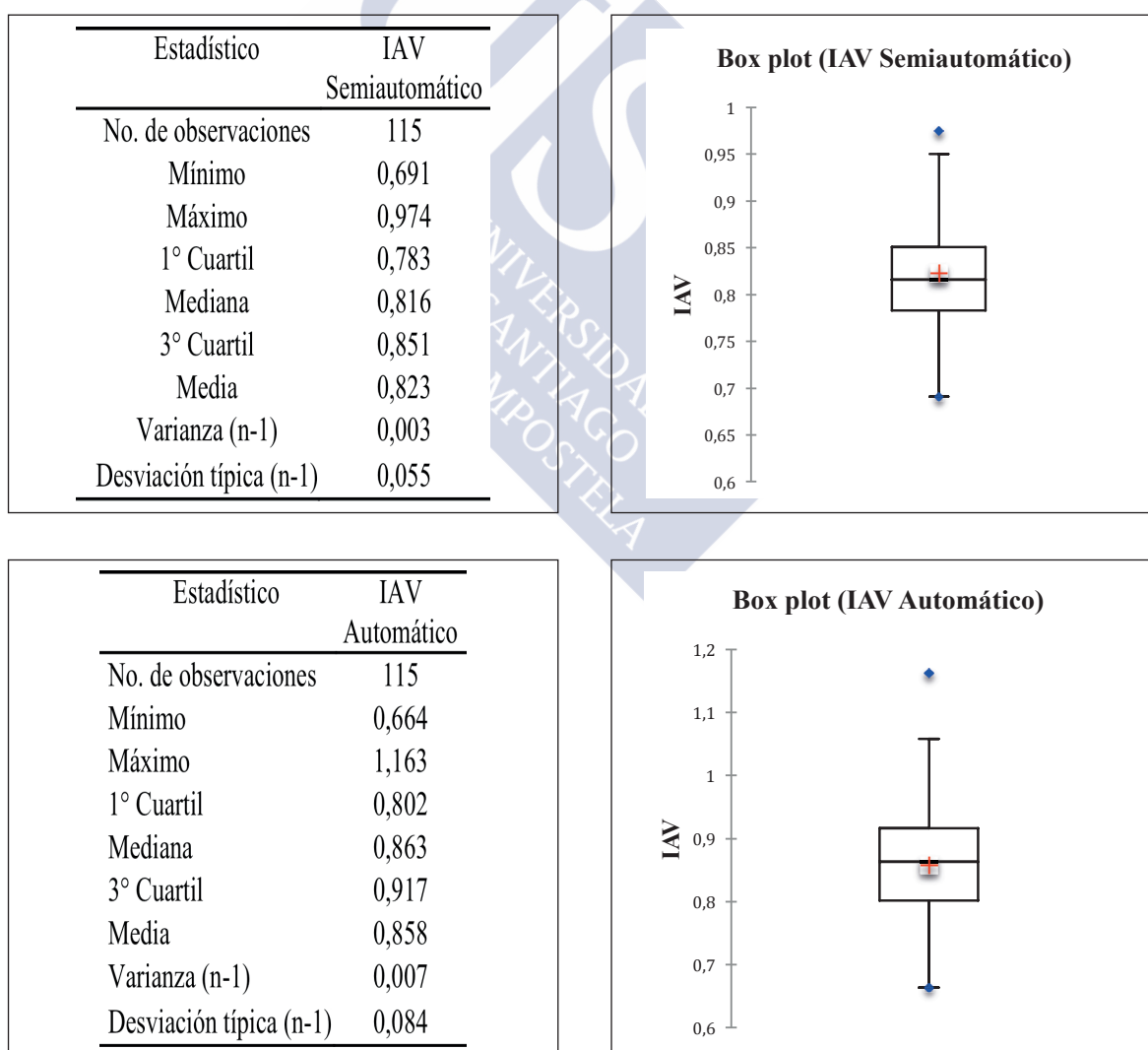


Figura 43. Comparativo semiautomático frente automático del las medidas del IAV realizadas en el Hospital del Barbanza

Hospital de Conxo, (figura 44)

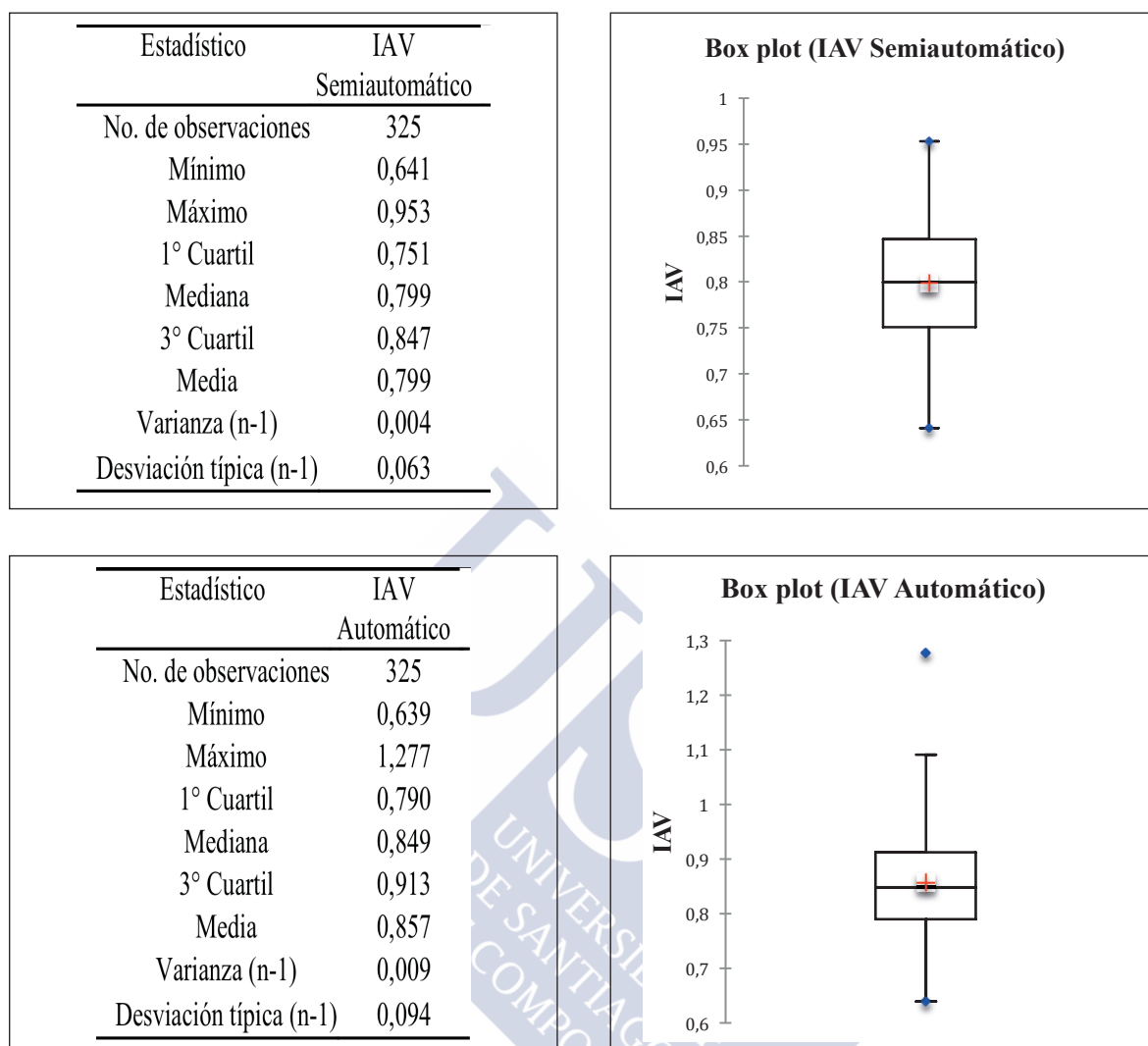


Figura 44. Comparativo semiautomático frente automático de las medidas del IAV realizadas en el Hospital de Conxo

La correlación de Pearson entre ambas medidas de IAV semiautomático e IAV automático ofrece los siguientes resultados por hospitales.

	n	Coefficiente correlación Pearson	p
Hospital Abente y Lago	78	0,081	0,482
Hospital San Rafael	56	0,118	0,387
Xeral Calde	73	0,091	0,443
Hospital Barbanza	115	0,076	0,421
Hospital de Conxo	325	0,379**	<0,000

Tabla 30. Correlación Pearson entre IAV semiautomático e IAV automático.

**La correlación es significativa al nivel 0,01(bilateral)

Tan sólo en el hospital de Conxo, de donde provienen la mitad de la totalidad de las imágenes (325 retinografías de un total de 647) hemos obtenido una correlación significativa de 0,379 entre ambos métodos de cálculo del IAV. En los demás centros no hemos obtenido correlación alguna.

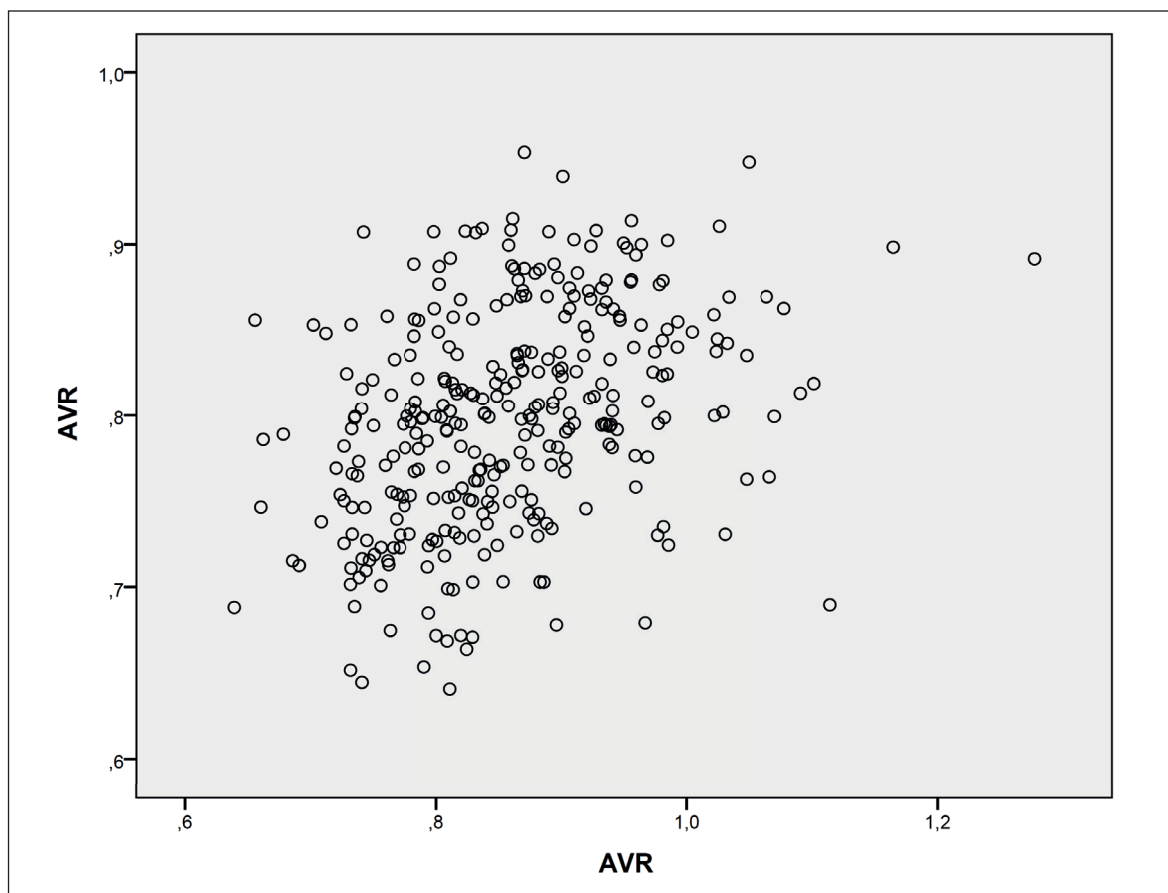


Figura 45. Dispersión de puntos que muestran la correlación entre IAV semiautomático y el IAV medido de forma automática



Discusión





6. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial provoca profundos cambios, tanto en la estructura como en la función de la microvasculatura. Se piensa que la presencia de la enfermedad de pequeño vaso, en concreto la vasoconstricción, la rarefacción y el estrechamiento de pequeñas arterias y arteriolas periféricas son la clave patológica característica de la hipertensión. Estos cambios en la microvasculatura se han asociado a su vez, con lesiones en órgano diana (LOD) como enfermedad cardiovascular (ECV), accidente cerebrovascular, insuficiencia ventricular izquierda y nefropatía, vistos en hipertensión^{29,30,31,80}. Por otro lado, también se ha sugerido que los cambios en la microvasculatura, que están relacionados con el aumento de las resistencias vasculares periféricas, también desempeñan un papel clave en el desarrollo y patogénesis de la hipertensión^{17, 104,105}.

Pero a pesar de la importancia de la microcirculación para el estudio de las manifestaciones patogénicas tempranas de la hipertensión, la mayoría de trabajos previos se han basado en modelos animales, experimentos *in vitro* y pequeños estudios clínicos. Esto es debido, en gran parte, a que es técnicamente difícil realizar estudios clínicos *in vivo* sobre la microcirculación.

La vasculatura de la retina comparte características anatómicas y propiedades fisiológicas muy similares a la vasculatura de otros órganos como cerebro y riñón, (como por ejemplo la no anastomosis en las arterias terminales o la existencia de las barreras: hemato-cerebral, hematorenal y hemoretiniana). Debido a esto, los vasos de la retina ofrecen una ventana única y de fácil acceso para el estudio de las enfermedades de la microvasculatura¹⁰⁶, y aunque este concepto es bien conocido desde hace tiempo, es sólo en las últimas dos décadas, con la introducción de la fotografía digital de la retina, cuando estos cambios pueden ser medidos y controlados de manera precisa y con objetividad.

Los cambios vasculares en la retina asociados a la hipertensión pueden ser divididos en 3 grupos: 1) Signos clásicos de la retina en respuesta de la PA (los llamados signos de retinopatía hipertensiva); 2) Cambios en calibre vascular retiniano (una nueva área de investigación que supone la medida cuantitativa del calibre vascular retiniano y que ha generado un interés considerable) y 3) cambios en los patrones vasculares geométricos de la retina (un área de investigación emergente).

La retinopatía hipertensiva se refiere a los cambios en vasculatura retiniana en respuesta a la PA elevada. Cambios similares en coroides y nervio óptico se denominan coroidopatía hipertensiva y neuropatía óptica hipertensiva respectivamente. De las tres mencionadas, la retinopatía hipertensiva es, con mucho, la manifestación más común y aparece en fases más

tempranas y en estadios más leves de la hipertensión que la coroidopatía y neuropatía óptica. La retinopatía hipertensiva, se divide a grandes rasgos, en diferentes etapas que incluyen la etapa vasoconstrictora, esclerótica, exudativa y maligna que no son siempre secuenciales. Por ejemplo, en pacientes con elevaciones agudas de la PA, los signos de retinopatía de la etapa exudativa, como por ejemplo hemorragia retiniana, pueden estar presentes sin presentar las características de la etapa esclerótica como los cruces arteriovenosos. De hecho, los signos de retinopatía hipertensiva se detectan con frecuencia en personas sin historia de HTA conocida¹⁰⁶.

Más interesante quizás, que los niveles de PA en el momento de estudio de la microcirculación, es el hecho de que pueden existir patrones vasculares variables en función de los niveles de PA presentes o pasados. Por ejemplo, el estrechamiento arteriolar generalizado y los cruces arteriovenosos no están sólo relacionados con niveles de PA concurrentes, sino con niveles de PA elevados en el pasado, lo que sugiere que estos dos signos reflejan el efecto acumulativo de la HTA de larga duración y son marcadores persistentes de daño hipertensivo crónico sobre la retina. Por otro lado, el estrechamiento arteriolar focal, los microaneurismas, las hemorragias retinianas y los exudados algodanosos se relacionan con la medida de PA concurrente, lo que refleja los efectos de los cambios momentáneos de la PA^{28, 107}.

Como comentamos, la microcirculación retiniana puede ser observada y evaluada de manera no invasiva con facilidad, su visualización ofrece la oportunidad para el estudio in vivo y de manera no cruenta de pequeñas arteriolas y vénulas.

Un artículo, de uno de los grupos que más ha publicado sobre el tema²⁷, sostiene que la vasculatura de la retina es un modelo biológico excelente para el estudio de manifestaciones de la hipertensión y que es necesaria la tecnología adecuada que permita una evaluación más objetiva y precisa de los cambios de la vasculatura retiniana con protocolos de medición estandarizados que permitan el uso en la práctica clínica de las imágenes de la retina para el cálculo y estratificación del riesgo cardiovascular.

El significado clínico y la asociación sistémica de las anormalidades que vemos en la vasculatura de la retina no son del todo conocidas y no están completamente explicadas. Varios estudios han demostrado que estas lesiones pueden estar asociadas con un incremento en la mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos^{43,108} y se relacionan con un mayor número de lesiones en la sustancia blanca cerebral^{65,109}, deterioro cognitivo^{110,111} y rigidez carotídea⁴³.

Se ha visto que las lesiones microvasculares de la retina, sobre todo el estrechamiento de las arteriolas, se observa también en personas sin antecedentes de HTA, y pudieran predecir eventos cardiovasculares adversos^{112,113} especialmente la incidencia de ACV^{66, 114}, con independencia de las cifras de PA y otros factores de riesgo cardiovascular.

A causa de esto, y en vista de las limitaciones cualitativas del estudio del fondo de ojo para la evaluación de los pacientes con grados 1 y 2 de HTA, la interpretación de los resultados del estudio del fondo de ojo según las guías internacionales, se basan en gran parte, en estudios realizados hace varias décadas, en situaciones, en las que por varias razones, la

interpretación temprana de la retinopatía hipertensiva era menos relevante que en la actualidad^{34,116}.

Por otro lado, la PA ambulatoria presenta una mejor correlación con LOD y eventos CV que la PA en clínica, tanto en población general como en pacientes hipertensos^{117,118}. Pero no existen datos suficientes sobre cambios en la vasculatura de la retina en relación con la PA ambulatoria durante el periodo de 24 horas, la variabilidad de la PA, la PA central y otras formas clínicas comunes de hipertensión, como la HTA de bata blanca por ejemplo¹¹⁹.

Es evidente que existe la necesidad del desarrollo de métodos objetivos de evaluación de la retinopatía hipertensiva de forma temprana porque hay un binomio bidireccional entre HTA y microcirculación. La HTA afecta y repercute en el cambio a la microcirculación, pero ésta, a su vez, juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión¹²⁰.

Modelos animales, experimentos in vitro y estudios clínicos han demostrado que los cambios de la microcirculación, como por ejemplo el estrechamiento de las arteriolas y rarefacción capilar, están relacionados con el desarrollo de HTA^{30, 121}.

Se ha sugerido que las alteraciones en la estructura y función de la microcirculación son uno de los cambios más tempranos en la patogénesis de la HTA, incluyendo la alteración en el tono vasomotor que conduce a una mayor vasoconstricción o una disminución en la respuesta vasodilatadora, alteraciones anatómicas en la estructura de precapilares de resistencia y rarefacción de arteriolas o capilares dentro del lecho vascular¹⁷.

Estos datos, como comentamos, demuestran que alteraciones estructurales de la microvasculatura, especialmente el estrechamiento y vasoconstricción de pequeñas arterias y arteriolas, están asociadas de forma independiente al desarrollo de HTA y puede preceder al desarrollo de la HTA en humanos^{67,75, 122,123}.

Además, también se ha visto que pacientes normotensos que presentan estrechamiento arteriolar es más probable que desarrollen hipertensión, y aquellos con hipertensión leve que progresen a estadios de hipertensión más severos¹²².

Por lo tanto, el estrechamiento generalizado de las arteriolas de la retina posiblemente sea un reflejo de la vasoconstricción periférica a nivel sistémico y puede ser un marcador preclínico de HTA²⁷.

La investigación de la estructura y función de la microvasculatura retiniana puede producir mejora en la comprensión de la patogénesis de la hipertensión, la lesión en órgano diana y la enfermedad cardiovascular asociadas.

6.1. EXPERIMENTO 1. ANÁLISIS VARIABLES ASOCIADAS A CAMBIOS EN EL IAV RETINIANO

El presente estudio confirma que en un grupo de 173 hipertensos tratados de forma homogénea con un antihipertensivo que bloquea el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) como es el telmisartán (asociado o no a diuréticos) es posible detectar un incremento en el IAV retiniano, a expensas fundamentalmente de un aumento en el diámetro arteriolar, lo que sugiere una modificación de la estructura de las arteriolas retinianas en un corto período de tiempo, en 6 meses concretamente. Este aumento se ha objetivado tanto a través del método lineal, ya validado con anterioridad⁴⁰, como por el método snakes, que hemos validado con este trabajo.

El IAV medido a través del método lineal, ha presentado un aumento medio de 0,031 μm en el ojo derecho y de 0,030 μm en el ojo izquierdo entre la visita basal y la visita de seguimiento a los 6 meses. En cuanto a la evolución del índice arteriolar-venular a través del método *Snake*, se observó un aumento medio de 0,031 μm en el ojo derecho y de 0,026 μm en el ojo izquierdo entre la visita basal y la última visita de seguimiento. Ambos incrementos han sido a expensas del aumento en el diámetro arteriolar, sin cambios significativos en el calibre venoso, aunque con una tendencia a un aumento del calibre.

Los cambios en los valores absolutos del IAV, aunque han experimentado un aumento de manera objetiva, son muy pequeños; por ese motivo planteamos que la utilidad del método estaría, sobre todo, en evaluar la evolución del IAV a través del tiempo, lo que podría aportar más información que su valor absoluto. Como se ha demostrado, en casi todos los pacientes (el 88% de ellos) en los que la PA (sistólica y/o diastólica) ha disminuido después de 6 meses de seguimiento, el IAV ha experimentado un aumento. La aplicación a la práctica clínica estaría en valorar la variación del IAV durante todo el seguimiento del paciente y evaluar si se producen cambios positivos en el mismo si la PA está bajo control, más que mostrar valores absolutos.

6.1.1 Estudio de las variables asociadas al cambio en el IAV distintas a la PA

En cuanto al perfil lipídico y la toma de estatinas, en el análisis multivariante, no se ha encontrado relación entre los cambios en el LDL-c y HDL-c y las modificaciones en el calibre vascular retiniano, por lo que parece que el control lipídico no ha ejercido un papel importante en este aspecto. Por otro lado, se ha encontrado relación entre la toma de estatinas y aumento en IAV en uno sólo de los ojos, que no se ha confirmado en el análisis multivariante.

Se sabe de la utilidad de las estatinas para el control de la enfermedad vascular así como de sus propiedades antiinflamatorias que podrían modificar la pared del vaso. Nagaoka et al¹²⁴, investigaron los efectos de la simvastatina sobre la microcirculación de la retina. En este estudio, la administración diaria de simvastatina durante 7 días aumentó de manera significativa la velocidad de la sangre y el flujo sanguíneo en arteriolas y vénulas retinianas, pero no cambió significativamente el diámetro de los vasos. En este mismo trabajo midieron los niveles de nitrito y nitrato en sangre y comprobaron que habían aumentado de manera

significativa e hipotetizan que este aumento pudiera estar asociado con el aumento del flujo sanguíneo en los vasos de la retina.

Dado que la mayoría de los pacientes del presente trabajo (el 71,1 %) estaban siendo tratados con estatinas en algún momento a lo largo del mismo, planteamos la posibilidad que los cambios en las arteriolas pudieran atribuirse a las estatinas, pero el análisis multivariante no ha mostrado tal asociación, habrá que analizar en estudios posteriores si se necesita que el tratamiento con estatinas sea durante más tiempo para poder observar cambios en el diámetro de los vasos de la retina o bien si sus propiedades antiinflamatorias no producen cambios en la estructura de los microvasos retinianos, sino tan sólo en su flujo.

En el análisis multivariante, el único factor que podría estar asociado con el cambio en el IAV es el tratamiento con diuréticos anterior a la inclusión de los pacientes en el estudio. Creemos que puede haber dos razones que explican este resultado. Por un lado, sabemos que los diuréticos son, junto con los betabloqueantes, los fármacos antihipertensivos con menor efecto sobre la microcirculación en general¹²⁵⁻¹²⁷, por tanto la introducción de un bloqueante del SRAA como el telmisartán puede hacer que se manifiesten los cambios en el calibre que no se habían expresado hasta el momento, por la escasez de acción del diurético sobre la pared vascular.-

La segunda hipótesis es que el SRAA en la microcirculación de la retina podría haber estado más activado bajo la influencia del tratamiento previo con diuréticos, lo que haría que estuviera en condiciones óptimas para el efecto bloqueante sobre el receptor AT1 de la angiotensina a nivel de la retina. Este hallazgo apoyaría la hipótesis de la escasa acción del diurético sobre la microcirculación.

6.1.2 Relación IAV con las modificaciones de la PA clínica

Un aspecto interesante es la relación entre el IAV con las modificaciones de la PA a lo largo del estudio. Aunque se observó una tendencia que asocia la disminución de la PA en clínica durante el seguimiento y los cambios en el IAV, no se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre los cambios cuantitativos de ambas variables. Es decir, una mayor disminución de la PA durante todo el estudio no se ha podido asociar con un mayor incremento en el IAV al final del estudio y en la misma proporcionalidad. Pero a la vista de los resultados, sí podemos decir que el descenso en las cifras de PA parece ser una condición necesaria para que se produzca un incremento en el IAV retiniano; en otras palabras, en todos los casos en que el IAV ha experimentado un aumento ha habido un descenso en las cifras de PA sistólica y/o diastólica, y en ninguno de los pacientes en que las cifras de PA se han mantenido o bien han aumentado, aunque fuera de manera discreta, el IAV no ha experimentado aumento alguno.

Esto sugiere que, además de un adecuado control de la PA, hay otras variables, no establecidas, que pueden tener influencia sobre los cambios en la microcirculación de la retina. Entre los otros factores podrían estar implicados el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y/o un efecto vasodilatador directo del telmisartán sobre la microcirculación en la retina.

Este hallazgo va en relación a los resultados de un reciente estudio¹²⁸, en este trabajo el objetivo principal era valorar si la evolución en el IAV en pacientes hipertensos recién diagnosticados se asocia con la mejor evolución de LOD después de un año de seguimiento. A la hora de analizar la relación entre los cambios en la PA con los cambios en el IAV, se ha visto que no existen diferencias significativas tanto en la PA sistólica/diastólica basal y final con las modificaciones del IAV por cuartiles (ni con PA en clínica, ni con la PA automedida ni con la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas). Tampoco se encontró una diferencia significativa entre la reducción de la PA con el IAV basal ni con la modificación del IAV. Los propios autores apuntan que aunque el control de la PA tenga un efecto permisivo sobre los cambios en el FO, pueden existir otros factores que determinen la intensidad de los cambios cuantitativos en la microcirculación retiniana. En este sentido, los autores señalan que en los pacientes tratados con bloqueantes del SRAA, la diferencia en el IAV en uno de los cuartiles es mayor, aunque no significativa, que en otros grupos, lo que sugiere que el bloqueo del SRA puede jugar otro papel además del control de la PA.

El SRAA clásicamente es conocido como un sistema de regulación de la PA sistémica. Sin embargo, cada vez es más ampliamente reconocido como un regulador de la inflamación. Con independencia del SRA a nivel sistémico, se han identificado receptores del SRA en diversos tejidos (incluida la retina) lo que es importante para el mantenimiento de la homeostasis a nivel tisular. Elementos del patrón del SRAA están muy presentes en muchas especies, además de en los seres humanos, lo que demuestra que sus funciones están evolutivamente conservadas, aunque los patrones de expresión puedan ser ligeramente distintos en las diferentes especies¹²⁹.

Los efectos del bloqueo del SRA se han podido observar sobre la microcirculación en distintos órganos. A nivel experimental, sobre ratas diabéticas y/o hipertensas tratadas con olmesartán o enalapril se ha visto que el tratamiento crónico con ambos bloqueantes del SRAA previene cambios en la microvasculatura de cerebro, músculo y miocardio, así como disminuye el estrés oxidativo, se atenúa el depósito de colágeno y la hipertrofia de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo. Además, las ratas diabéticas hipertensas tratadas con olmesartán presentaron un aumento de la densidad capilar funcional cerebral comparadas con aquellas no tratadas con bloqueante del SRA¹³⁰.

Hay grupos de experimentación que han aportado datos del SRA a nivel del ojo. Se ha visto que, los bloqueantes del receptor de la angiotensina II suprimen la disfunción neuronal de la retina en modelos animales de inflamación aguda¹³¹ o diabetes¹³² y que además pueden proteger de la inflamación vascular retiniana¹³³ y de la retinopatía diabética en ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados^{134,135}.

Como comentamos, la retina tiene su SRA a nivel local. Distintos elementos del SRA se encuentran en distintas células del ojo. La angiotensina II, el producto final del SRA, se puede detectar en el humor vítreo y en la retina neural. Curiosamente, la concentración normal de angiotensina II en el líquido ocular es mayor que en el plasma¹³⁶.

Los receptores ATI y ATII también se expresan en la retina¹³². Los receptores ATII se detectan tanto en las células del endotelio vascular y en las células neuronales que se en-

cuentran fuera y dentro de la barrera hematorretiniana, pero su función en el ojo aún es poco conocida. Hay indicios de que polimorfismos en el gen del receptor de ATII pueden estar relacionados con el glaucoma¹³⁷ y con el diámetro de las arteriolas retinianas¹³⁸

Por estas evidencias, podemos decir que las células del ojo son sensibles a elementos del SRA, y aunque éste ha sido conocido clásicamente como un regulador de la PA, parece que puede jugar un papel como mediador proinflamatorio¹³⁹.

Los fármacos bloqueantes del SRA, producen efectos como síntesis de óxido nítrico, vasodilatación, inhibición del crecimiento celular que contribuye a un efecto antiproliferativo, antihipertrófico y antioxidante¹⁴⁰.

Se ha detectado disfunción retiniana a través de electroretinograma (ERG) en modelos animales diabéticos y en humanos¹⁴¹ y se ha visto que estos déficits se pueden prevenir mediante la inhibición de SRA¹³²

Muchas enfermedades oculares, relacionadas o no con la edad, pueden estar causadas o exacerbadas por una inflamación crónica. Y aunque los estudios a este respecto son fundamentalmente en modelos animales experimentales, quizás el bloqueo del SRA puede prevenir o hacer regresar algunas lesiones, en relación a un efecto antiinflamatorio, más allá del efecto de descender los valores de PA a nivel sistémico.

Por todos estos hallazgos tanto experimentales como en estudios clínicos, parece que el bloqueo del sistema renina angiotensina, puede aportar un beneficio a nivel ocular, que va más allá del propio control de la PA. Esto podría explicar, al menos en parte, porque no existe una relación lineal entre descenso tensional y mejoría del IAV retiniano.

6.1.3 Relación del IAV con las modificaciones de la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas

En nuestro trabajo observamos que en la visita basal, donde los valores de PA no estaban controlados, existe una correlación significativa entre los valores de presión arterial diastólica (tanto en el período de día, noche y en el total de las 24 horas del registro) con en el IAV, tanto en el ojo derecho como en el izquierdo. Además, el IAV izquierdo se correlaciona con los valores de PAS en los períodos de día, noche y el total de las 24 horas.

En cuanto al descenso nocturno de la PA, no hemos podido encontrar relación alguna entre los valores del IAV basales con la profundidad en la PA, tanto sistólica como diastólica, en esta primera visita basal.

En la visita de los 6 meses, con los valores de PA controlados en el 74% de los pacientes, no hemos encontrado relación entre los valores de IAV con los valores de PA en el registro MAPA, en ninguno de los períodos analizados durante el registro. Tampoco hubo relación entre la profundidad sistólica ni diastólica con el IAV a los 6 meses del estudio.

Analizando las modificaciones de PA de la MAPA y las modificaciones del IAV durante los 6 meses de seguimiento, observamos que existe una relación que resulta significativa

entre las modificaciones de PA diastólica en período de actividad con las modificaciones del IAV experimentadas sólo por el ojo izquierdo durante el mismo período de tiempo.

Igualmente el incremento en la profundidad de la PAD se asoció a una mejoría de la microcirculación, pero sólo fue significativa en el ojo izquierdo, por lo que pensamos que no podemos concluir que exista relación entre las modificaciones en la PA por MAPA y la mejoría en la microcirculación. En este sentido, parece que los resultados de la MAPA son concordantes con los de la PA en clínica, dado que no se ha encontrado una relación lineal entre modificaciones de la PA y mejoría de la microcirculación retiniana.

Sabemos de la compleja interacción entre la PA sistémica y la presión intraocular que determinan la presión de perfusión ocular. La presión de perfusión ocular (PPO) es la diferencia entre la presión arterial menos la presión venosa; en el ojo se asume que la presión venosa es prácticamente igual a la presión intraocular (PIO). La baja presión de perfusión diastólica es un determinante de la presión de perfusión. El flujo sanguíneo ocular es la relación entre PPO con la resistencia (PPO/Resistencia). Entre las causas de disminución del FSO está la reducción de la presión de perfusión, debida a un aumento de la PIO o a un descenso de la PA. Por tanto, parece que son las modificaciones en la PAD, las que más deben influir en las modificaciones en la microvasculatura, como se confirma, parcialmente en nuestro estudio.

Aunque es cierto que un aumento temporal de la PA podría tener un “efecto protector”, a largo plazo aparecerían cambios crónicos secundarios a la menor capacidad de autorregulación vascular y a una pérdida de la capacidad de sostener una intensidad constante de flujo sanguíneo, por ejemplo con la adaptación del diámetro de los vasos. El delicado equilibrio de la presión de perfusión ocular puede ser desestabilizado por hipo o hipertensión arterial, especialmente en caso de existir una autorregulación arterial alterada.

La mayoría de estudios hasta el momento que hay sobre las implicaciones de una baja PAD y la PPO disminuída están centrados en el riesgo y desarrollo de glaucoma, sobre todo de ángulo abierto. Son varios los estudios realizados en distintas poblaciones, que han encontrado que la presión diastólica disminuída es un factor de riesgo importante para el desarrollo de glaucoma^{142,143}.

Hace años se evaluó el efecto de la PAD baja sobre la morfología del disco óptico en 232 pacientes sin glaucoma¹⁴⁴ y se observó que en pacientes sin glaucoma, estar a tratamiento antihipertensivo con PAD <90 mmHg y la PPO disminuída se correlacionaban positivamente con el área de excavación y la copa del disco óptico, en comparación con los pacientes con PAD elevada o normal.

Las posibles consecuencias de estos datos, van más allá del propio glaucoma y se centran en uno de sus posibles factores determinantes, la PPO, lo que tiene implicaciones en el tratamiento de la PA y en la forma y el cómo se administra. Estos datos, aportan la duda de si administrar la medicación antihipertensiva por la noche aumenta la hipotensión nocturna, sobre todo la PAD y por tanto disminuye la presión de perfusión ocular que depende de ella.

En un reciente estudio¹⁴⁵, realizado en 237 pacientes con glaucoma de presión ocular normal, se les midió durante 24 horas la PA por MAPA y la presión de perfusión y flujo sanguíneo ocular. En aquellos pacientes dipper extremo la disminución en la PA nocturna fue seguida de una bajada en la PPO.

La PAD es el mayor determinante de la perfusión tisular¹⁴⁶. Los efectos fisiopatológicos de la PAD baja tienen varias posibles explicaciones: 1) PAD baja es marcador de enfermedad crónica; 2) PAD baja es marcador de rigidez arterial; 3) PAD baja hace que exista baja perfusión tisular durante la diástole y en estas condiciones la PAD es el mayor determinante de la presión arterial media y de la presión de perfusión tisular. De hecho, valores de PAD de 60 mmHg o menos se han asociado a una curva en J, y se han relacionado con mayor mortalidad sobre todo en pacientes de más de 70 años, que son los que presentan mayor rigidez arterial¹⁴⁷.

Bajo condiciones de incremento de la rigidez arterial, la PAD es la mayor responsable de la PAM en la microcirculación, mientras que la presión arterial durante la sístole no refleja necesariamente el nivel de perfusión tisular.

El mayor problema de la optimización de la perfusión tisular es que tanto la adecuada vasodilatación como la presión de perfusión suficiente son necesarias¹⁴⁶. El tratamiento antihipertensivo reduce tanto la PAS como la PAD; pero en condiciones en que la PAD presenta valores nomales-bajos puede darse el fenómeno de la hipoperfusión tisular e hipoxia, producirse un desequilibrio en el balance entre vasodilatación-presión de perfusión y provocar empeoramiento en la microcirculación.

En este sentido, en nuestro estudio, antes de iniciar el tratamiento, los valores de PAD más elevados pueden condicionar la relación que existe con el IAV, pero cuando la PAD desciende a valores no excesivamente bajos (el valor medio en la visita final fue de 79,5 mmHg), esa relación se diluye o se pierde. Es decir, que en estas nuevas condiciones, podrían existir otros factores, probablemente locales, como el SRA activado, que pueden ser más influyentes en el estado de la microcirculación.

6.1.4 Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre las modificaciones en el IAV

En cuanto a la elección del fármaco antihipertensivo, sabemos que el efecto sobre la microcirculación no es el mismo para los diferentes grupos de antihipertensivos, incluso consiguiendo el mismo nivel de control de PA.

El tratamiento de la HTA, se ha asociado con importantes reducciones en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores como ACV y enfermedad coronaria. El análisis de la retina permite el estudio de la microcirculación en el paciente hipertenso, no sólo en relación a cuestiones fisiopatológicas, sino también en relación a nuevas terapias para la HTA. Varios estudios han demostrado la regresión de los signos de retinopatía hipertensiva en respuesta a la reducción de la PA y que la regresión es distinta en respuesta a diferentes regímenes antihipertensivos, por ejemplo los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) parecen tener un efecto más favorable sobre la vasculatura retiniana^{148,149}.

Hughes et al.¹⁴⁸ mostraron que el tratamiento con lisinopril o amlodipino en pacientes con HTA esencial no tratada se asociaba con una mejora notable en estrechamiento y rarefacción arteriolar, acompañada de reducción en la PA.

Pose et al.⁴¹ describieron en una pequeña muestra de 51 pacientes, y en un marco similar, que con el tratamiento con losartán se conseguía un incremento en el IAV a expensas del diámetro arteriolar, expresando la mejora de microcirculación retiniana con un método semiautomático que han decrito y validado, para la determinación del calibre vascular en la retina.

Hemos seleccionado los bloqueantes de los receptores de la angiotensina por ser los antihipertensivos más prescritos en nuestra área y que han demostrado además efecto sobre la microcirculación^{126, 127, 150}.

En concreto, hemos escogido el telmisartán por sus propiedades farmacológicas. Por un lado presenta una larga vida media, que alcanza casi las 24 horas, es el ARA-II de mayor volumen de distribución, lo que significa que penetra bien en los tejidos y produce un bloqueo del SRAA tanto a nivel local como sistémico. Además ejerce un antagonismo selectivo sobre el receptor AT1.

Es posible que los cambios en la vasculatura retiniana, como marcadores del estadio hipertensivo, puedan servir como diana terapéutica capaz de reflejar la eficacia del tratamiento antihipertensivo. No obstante, siguen faltando datos que describan el impacto potencial de la terapia antihipertensiva en los patrones de la microvasculatura. Además, son necesarios más ensayos controlados prospectivos para aclarar si la reducción específica del daño vascular en la retina también reduce la morbi y mortalidad asociadas a las enfermedades cardiovasculares. Si así fuera, se podría tomar como diana terapéutica la mejoría en la microcirculación retiniana, más allá de la reducción en las cifras de PA, como estrategia en el manejo del hipertenso.

6.2 EXPERIMENTO 2. EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE LAS MEDIDAS REALIZADAS POR LOS MÉTODOS LINEAL Y *SNAKE*. VALIDACIÓN DEL MÉTODO BASADO EN *SNAKES*

La evaluación clínica de los signos de retinopatía con el oftalmoscopio se ha considerado durante mucho tiempo parte de la evaluación estándar del paciente hipertenso³⁵. Sin embargo, presenta limitaciones importantes como son la alta variabilidad del examen entre distintos observadores, el valor limitado de los signos iniciales de retinopatía hipertensiva tanto para el manejo del paciente como por su escaso valor pronóstico en la estratificación del riesgo vascular^{3,151}.

Con la aparición de la fotografía digital de la retina tenemos un método potencialmente sensible y preciso para evaluar los cambios vasculares de la retina, lo que permite una mayor fiabilidad en la detección de los cambios vasculares retinianos. Además, los nuevos programas informáticos que cuantifican los cambios vasculares permiten una evaluación cada vez más precisa y reproducible de los mismos¹⁵².

Por lo tanto, el desarrollo de métodos estandarizados basados en fotografía de retina para la evaluación de los cambios vasculares puede permitir la estratificación del RCV más precisa en pacientes hipertensos y un mejor manejo. Incluso, nos hace plantear si las imágenes de retina pudieran ser un sustituto para evaluar nuevas intervenciones terapéuticas en HTA.

Existen otros métodos para el estudio de la microcirculación retiniana y sus cambios con el tratamiento como la medición del flujo sanguíneo a nivel de la arteria central de la retina¹⁵³. Otras técnicas más sofisticadas son el sistema análisis multiescala de la imagen de retina (Retinal Image multiScale Analysis, RISA) y tomografía computerizada de la mácula y nervio óptico, que permite, mediante el uso de láser, estudios tomográficos bi y tridimensionales de estructuras in vivo de la retina y el nervio óptico. Estas técnicas tienen una importante limitación y es su escasa o nula aplicabilidad a la práctica clínica debido a que son estudios caros, no se pueden realizar a diario a no ser que exista certeza de patología específica que sólo pueda ser detectada con estas técnicas y que requieren para su interpretación de un oftalmólogo especialista en estas técnicas.

El software con el que hemos realizado el cálculo de los diámetros vasculares y el cálculo del IAV, permite una interpretación de los resultados de una manera relativamente simple, tiene un bajo coste y una fiabilidad que ya ha sido demostrada en estudios previos^{40,154}.

La técnica aquí utilizada se basa en la aplicación de un software para el análisis semiautomático de una fotografía digital centrada en la papila del nervio óptico y que permite la posibilidad de hacerlo sin midriasis, (aunque para este trabajo se ha usado un retinógrafo midriático). Esto permite una análisis a distancia de cualquier fotografía de cualquier paciente, en cualquier lugar pues el análisis se puede realizar desde otro punto distinto al que se encuentre el paciente. Su aplicabilidad clínica para el estudio morfológico de la microcirculación retiniana, es quizás el aspecto más interesante de esta técnica.

El algoritmo aplicado por nuestro software para medir el IAV, se ha comparado previamente con los métodos propuestos por Parr-Hubbard. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos con nuestro método nuestro método y el método de Hubbard- Parr ($P=0,118$), pero sí se observan diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos por nuestro método y el método de Hubbard-Parr Revisado ($p<0,001$), así como entre el método de Hubbard- Parr y el Hubbard-Parr revisado¹⁵⁵.

Pose et al.^{40,97}, describieron y validaron un método semiautomático, ART-VENA, para la determinación del calibre vascular retiniano y del IAV, obteniendo una buena reproducibilidad intra e interobservador. Con este método, valoraron las modificaciones del IAV con la edad y los cambios que se producen en el IAV en personas con cifras de PA sistémica elevada y su modificación con el tratamiento antihipertensivo⁴¹. Observaron que el IAV disminuía con el aumento de la edad, era menor en pacientes hipertensos que normotensos, pero que se modificaba y aumentaba tras un período de seis meses de tratamiento antihipertensivo con un ARA-II que conseguía disminuir las cifras de PA.

Esto se tradujo en que el aumento del IAV es un reflejo de la mejoría de la microcirculación en la retina cuando se conseguían disminuir las cifras de PA, y postula un posible valor pronóstico del IAV en enfermedades como la HTA^{87,128,156} o la DM^{62,157,158}

El método ART-VENA es un método lineal, basado en modelos matemáticos que presenta una excelente sensibilidad para la detección de los vasos de la retina, pero le faltaba especificidad, por lo que tenían que desecharse muchas de los puntos que el método lineal identificaba como vasos.

Con el fin de mejorar la especificidad, sin perder sensibilidad, se plantea un modelo de contornos deformables o activos que ya se han usado con anterioridad para el análisis de imágenes médicas. Este modelo paramétrico fue propuesto por Kass et al.¹⁵⁹, para segmentar los contornos de objetos en imágenes bidimensionales y combina geometría, física y teoría de la aproximación. El *snake* es una curva elástica que, situada sobre una imagen, evoluciona a partir de su posición y forma original hasta posicionarse sobre puntos característicos de la propia imagen y se ajusta a la forma de la estructura deseada. El modelo presenta una gran precisión, el 99% de los vasos detectados corresponden a vasos reales. Además la correlación con el método lineal es mayor a 0,8 en todas las medidas realizadas, lo que confirma la fiabilidad del método¹⁵⁴.

Aún así existen limitaciones concretas del método que se deben, entre otras causas, a que se trata de un método semiautomático, y que requiere la delimitación del disco óptico y de la identificación de las arterias y de las venas por parte del observador. Además el observador ha de desechar aquellos vasos de diámetros extremos y aquellos en que los círculos concéntricos no marcan de forma exacta el diámetro del vaso. El método basado en *snakes* no ha podido superar estas limitaciones que precisan del factor humano para solventarlas.

Las ventajas del método *snake* con respecto al lineal son claras, gana en especificidad al localizar menos vasos donde éstos no existen y mantiene una buena sensibilidad. Además, es capaz de detectar en el segmento a estudiar, la dirección real del vaso y los bordes del vaso. Una de sus ventajas fundamentales es que puede medir múltiples puntos en el segmento a estudiar, por lo que la medición final es la suma de los anchos de todas esas cuantificaciones, de tal forma que se obtiene una medida del calibre del vaso más próxima a la real.

Ortega et al.⁹⁶, compararon el rendimiento de ambos métodos en un grupo de 21 imágenes, el número total de vasos a analizar fue de 1652 y observaron que el *snakes* reduce la tasa de detección de falsos positivos a menos de un 1% (la tasa de detección es de 0,85% con el *snake* respecto al 8,93% con el ART-VENA), y mejora las detecciones correctas de vaso en un 5% (89,5% del *snake* frente a 84,6% del lineal).

En nuestro experimento, realizado con el fin de confirmar la validez del *snakes* frente al lineal en estudios clínicos y multicéntricos, se obtiene una correlación lineal de Spearman significativa entre el método lineal y el *snakes* por un mismo observador: superior 0,8 tanto para los diámetros vasculares como para el IAV. También se obtuvo una correlación de Spearman significativa entre las medidas a través de lineal y *snakes* por dos observadores distintos sobre las mismas retinografías, tanto para los diámetros vasculares (mayor a 0,8 en

la práctica totalidad de los casos) como para el IAV (mayor a 0,6 en visita basal y en torno a 0,5 en visita final).

Por último, para terminar de evaluar la exactitud de los valores de IAV obtenidos por ambas metodologías, dos expertos distintos analizaron dos grupos de imágenes distintas, observando que las medias y las diferencias de las determinaciones del IAV por ambos métodos son mínimas; siendo el estadístico alfa de Cronbach de 0,974 para un observador y de 0,923 para el otro observador y el coeficiente de correlación intraclase de 0,949 y 0,857 para cada uno de ellos ($p < 0,001$, en ambos casos).

6.3 EXPERIMENTO 3. COMPARACIÓN ENTRE EL MÉTODO DE MEDICIÓN SEMIAUTOMÁTICO BASADO EN EL MODELO DE SNAKES CON EL MÉTODO DE MEDICIÓN AUTOMÁTICO

El objetivo deseado en el cálculo del IAV retiniano es la automatización de todos los procesos: la detección automática de la papila del nervio óptico, la clasificación automática de los segmentos como punto correspondiente a una arteriola o a una vénula y la medición de esos segmentos para el cálculo final del IAV.

Previo a la obtención del IAV de forma automática, se han desarrollado experimentos previos que han logrado la identificación automática de los vasos en arteria o vena. Saez et al.¹⁰³, han desarrollado un modelo de detección automática que combina por un lado un algoritmo de segmentación de los vasos en la región de interés, y por otro lado la obtención de vectores y la clasificación de píxeles como arteria o vena.

Este modelo, aplicado a un conjunto de 58 imágenes, obtiene una alta sensibilidad y especificidad para la identificación automática de arteriolas y vénulas. Los autores obtienen para la detección de arteriolas una sensibilidad de 0,7819 y una especificidad de 0,8920; para la detección de vénulas obtienen una sensibilidad de 0,8790 y especificidad de 0,7918. Esto quiere decir que, la probabilidad de clasificar incorrectamente una arteriola es de 21,81% y la probabilidad de clasificación incorrecta de una vénula es del 12,1%. Con esta metodología, los autores consiguen para el cálculo automático del IAV, una correlación de 0,856 con dos expertos diferentes.

Vázquez et al.¹⁰¹, mejoran el algoritmo de identificación de los vasos desarrollando un modelo de detección automática que combina una clasificación local basada en el color de los vasos y otro clasificador independiente que distingue el tipo de vaso a lo largo del árbol vascular. Esta aplicación consigue una tasa de identificación correcta de arteriola y vénula del 87,68% en un conjunto de 100 imágenes, que han sido clasificadas manualmente por dos médicos distintos con experiencia en la identificación de vasos de la retina y que clasificaron los vasos que se encontraban dentro de siete radios concéntricos a la papila del nervio óptico.

Se hace necesario encontrar un método con alta sensibilidad y especificidad que clasifique automáticamente los vasos en arteriolas o vénulas, evitando que sea siempre necesario un observador con experiencia el que tenga que realizar las mediciones para que no sea éste un factor que pueda modificar los resultados.

La automatización del método es necesaria por varias razones. Entre ellas está que puede haber un sesgo de observador, si éste no tiene mucha experiencia, a la hora de clasificar los vasos en arteriolas o vénulas, esto hace que se limite la aplicación del método a la práctica clínica ya que requiere una apropiada formación del observador. Por otro lado, ha de conseguirse la medición exacta de los puntos seleccionados en cada vaso, el método semiautomático sobreestima o infraestima con frecuencia los puntos seleccionados y es el observador el que debe desechar esos puntos. La selección de los puntos ha de ser homogénea, el observador ha de evitar seleccionar valores extremos de puntos que el método ha marcado para poder ser clasificados y medidos posteriormente, pues esos diámetros extremos pueden introducir un sesgo grave y un valor de índice incorrecto, lo que reduce la fiabilidad y el valor predictivo en la práctica clínica. Además el método es sensible a la calidad de las imágenes, a su contraste, luz y nitidez lo que hace que a veces sea difícil distinguir características de los vasos de la retina.

Bien es cierto que el método basado en el modelo de *snakes* supone una mejora respecto al método lineal desarrollado en el programa ART-VENA, pues obtiene una mayor fiabilidad en la medición de los calibres vasculares ya que logra una mejor identificación de los segmentos vasculares y una mejor detección de los bordes de los vasos pero adolece de las limitaciones que acabamos de comentar.

Por otro lado, a pesar de que el observador tenga experiencia en la medición del IAV, éste es un proceso laborioso, en el que el experto debe de realizar multitud de mediciones de los diámetros de arteriolas y vénulas de diferentes imágenes y eso supone tiempo y esfuerzo para evitar las dificultades comentadas con anterioridad. Para facilitar la aplicabilidad del IAV a nivel general, es necesario desarrollar un método automático rápido, preciso y reproducible, para que pueda darse un uso general y extensible, ya no sólo en el ámbito de la investigación, sino también en la práctica clínica.

Vázquez et al¹⁶⁰. mejoran la metodología para el cálculo del IAV automático. En su trabajo analizan cómo los diferentes expertos seleccionan los vasos para lograr un sistema en el que se implemente un algoritmo de selección de vasos que emule los criterios que siguen los expertos para la selección de los segmentos vasculares adecuados y que fueron comentados en el apartado de Material y Métodos.

Con la implementación de estos criterios al método automático, los autores analizaron 86 imágenes por el método y compararon los resultados con las medidas realizadas por dos expertos distintos. Los mejores resultados se obtuvieron al aplicar al procedimiento de selección los algoritmos que descartan: los vasos más delgados, los puntos que infra o sobreestimen los calibres vasculares y los cruces o bifurcaciones.

Con esta metodología previamente desarrollada, y con el fin de confirmar la validez del método automático frente al *snakes* y su aplicabilidad en estudios clínicos y multicéntricos; en el tercer experimento, comparamos el cálculo del IAV de manera semiautomática con el modelo *snakes* y el IAV calculado de forma automática en un importante número de imágenes. Se analizaron un total de 647 retinografías que se realizaron en 5 centros distintos por 5 oftalmólogos distintos con 5 retinógrafos distintos que seguían unas indicaciones comunes

mencionadas en el apartado de material y métodos (la fotografía se realizaba 20-30 minutos después de la doble dilatación pupilar con tropicamida y fenilefrina, las retinografías estaban centradas en la papila del nervio óptico y se realizaban con una resolución de 1280 x 1024 pixels).

El análisis automático lo realizó la aplicación informática diseñada a tal fin y el cálculo del IAV de manera semiautomática de todas las retinografías lo realizó un único experto con experiencia en el análisis de fotografías de fondo de ojo, para así tener uniformidad en la medición y evitar sesgos debidos a que distintos observadores realicen la medición del índice arteriovenoso.

El nivel de significación de la correlación de Pearson entre ambos métodos de medida ha sido distinto en los diferentes hospitales; siendo significativa en el centro donde se realizaron más retinografías y en el que disponíamos, por tanto, de una mayor muestra (prácticamente la mitad del total de retinografías). Además el oftalmólogo que realizó las retinografías de este centro es el que tiene más experiencia, respecto a los demás, en la captura de imágenes para la aplicación SIRIUS, previamente mencionada.

Siendo el mismo observador el que realizó todas las mediciones y obteniendo distintos niveles de significación, nos planteamos que estos resultados pueden deberse a que no todas las retinografías son de la misma calidad a pesar de haber dado unas premisas previas comunes. Las retinografías obtenidas en la práctica diaria presentan distintas calidades dependiendo de la persona que las realiza, del retinógrafo y también del paciente. Aunque se exigió en este trabajo unos mínimos criterios de calidad, las retinografías pueden presentar distintos tipos de imperfecciones como desenfoque, cambios en la luminosidad, descentrado de la papila, borrosidad por alteración en la transparencia de medios del paciente, o falta de contraste y nitidez, lo que dificulta la medición del experto pero también y sobre todo, que dificulta la aplicabilidad de la medición automática, sensible a estas imperfecciones.

Hemos obtenido una correlación significativa para el método automático en el centro en el que disponemos de mayor tamaño muestral y analizamos por tanto un mayor número de retinografías. En este centro además, las retinografías fueron realizadas por la persona que más experiencia tiene en la aplicabilidad de criterios que se deben seguir para la toma de imágenes que se usan para el cálculo del IAV. Esto nos permite concluir que el sistema de medición automático es equivalente al método semiautomático basado en *snakes*, cuando las imágenes, además de estar centradas en la papila del nervio óptico presentan un nivel de contraste y nitidez adecuados.



Conclusiones





7. CONCLUSIONES

1. En este trabajo, estudiamos las modificaciones de la estructura de la microcirculación retiniana de un grupo de pacientes hipertensos, no controlados previamente. El índice arteriovenoso (IAV), expresión de la estructura de la microcirculación retiniana, medido a través de retinografías digitales, aumentó tras seis meses de tratamiento antihipertensivo con un régimen terapéutico basado en un ARA-II como estrategia inicial. Este aumento del IAV se consiguió a expensas de un incremento en el diámetro medio de las microarteriolas retinianas, y es un reflejo de la mejoría en el remodelado vascular retiniano a corto plazo.
2. La mejoría en el IAV, se ha relacionado en el análisis multivariante, únicamente con el tratamiento con diuréticos previo al estudio. Este hallazgo sugiere que la activación del sistema renina angiotensina tras el tratamiento con diuréticos a nivel sistémico pudiera tener un reflejo local, o bien podría deberse al escaso efecto que los diuréticos tienen sobre la microcirculación, como se ha visto en estudios previos.
3. A pesar de que hemos encontrado que para aumentar el IAV la PA debe descender, no se ha podido establecer una relación lineal entre los cambios cuantitativos en el descenso de la PA en clínica y el aumento del IAV retiniano. En este sentido, parece que el descenso de las cifras de PA se muestra como una condición necesaria para que se produzca un aumento en el IAV, si bien pueden existir otros factores coadyuvantes como sería el bloqueo del sistema renina angiotensina a nivel local.
4. Al igual que con la PA clínica, no podemos concluir que exista relación lineal entre las modificaciones de la PA por MAPA y la mejoría en la microcirculación retiniana tras el tratamiento antihipertensivo.
5. El método semiautomático *snakes* para la medición de la microvasculatura del fondo de ojo, presenta buena correlación y grado de acuerdo tanto intraobservador como interobservador con el sistema de medición validado hasta el momento, el método semiautomático lineal.
6. Se ha desarrollado un método de medición automático sensible a la calidad de la retinografía y que tiene una buena correlación con el método semiautomático *snakes* cuando analiza imágenes de buena calidad técnica con adecuado contraste y nitidez.



Bibliografía





8. BIBLIOGRAFÍA

1. Messerli F, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591-603.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 SH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281-357
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-9.
5. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión* 2005; 22(9):353-62.
6. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:3G-12G.
7. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión* 2005; 22:5-14.
8. Llisterri Carro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno F, Lou Arnal S, Division Garrote JA, Santos Rodríguez JA et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin(Barc)*. 2004; 122, 165-171.
9. Llisterri Carro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno F, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, Lou Arnal S et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin(Barc)*. 2008; 130: 681-687.
10. Marin R, Fernández-Vega F, Gorostidi, Ruilope LM, Díez J, Praga M et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross sectional study. *JHypertens* 2006;24: 395-402.
11. M Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C. *Stroke*, 2011 September ; 42(9): 2672–2713.

12. Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary and risk of coronary heart disease: The Framingham study. *Dis Chest* 1969;56: 43-52.
13. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertension patients with coronary disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006 Jun 20; 144(12):884-93
14. Qrgül S, Meyer P, Cioffi GA. Physiology of blood flow regulation and mechanisms involved in optic nerve perfusion. *J Glaucoma* 1995Dec;4(6):427-43
15. Haller H. Endothelial function: general considerations. *Drugs* 1997;53:1-10.
16. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*, 1999;31:61-74.
17. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation.* 2001 Aug 7;104(6):735-40
18. Paul L. Kaufman, Albert Alm, MD. Adler, *Fisiología del ojo*. 10ª edición, Madrid: Ed. Elsevier;2004.
19. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986 May;27(5):722-6
20. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, et al. Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004;22:2095–102.
21. Wong TY, McIntosh RW. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull* 2005;73-74:57–70 .
22. Ojaimi E, Nguyen TT, Klein R, Islam FM, Coth MF, Klein BE et al., Retinopathy signs in people without diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):656-62
23. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):425-35
24. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, et al. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004; 140: 248–55.
25. Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* 2006; 47:189-94
26. Xing C, Klein Be, Klein R, Jun G, Lee KE, Ivengar SK. Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension* 2006; 47:797-802.

27. Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5):1094-103
28. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 1007–13
29. Struijker-Boudier HA, Rosei AE, Bruneval P, Camici PG, Christ F, Henrion D et al. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007;28: 2834-2840
30. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The macrocirculation and the microcirculation of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11:182-189
31. Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Retinal vascular imaging. 2008;1:156-161
32. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology*. 1982; 89:1132-45.
33. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology* 1982; 89: 1127–1131.
34. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974;268:336–345.
35. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;351:2310-2317
36. Parr JC, Spears GF. Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches. *Am J Ophthalmol* 1974;77:478–483.
37. Parr JC, Spears GF. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol*, 1974;77:472–477.
38. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106: 2269–2280
39. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003; 27: 143–149.
40. Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodríguez Fernández M, Carreira Nouche MJ, Mosquera-González A et al. Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:843-50
41. Pose-Reino A, Rodríguez-Fernández M, Hayik B, Gómez-Ulla F, Carrera-Nouche MJ, Gude Sampedro F et al. Regression of alterations in retinal

- microcirculation following treatment for arterial hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006; 8:590-595
42. Mitchell, P, Liew G, Rochtchina E, Wang JJ, Robaei D, Cheung N et al. Evidence of arteriolar narrowing in low-birth weight children. *Circulation* 2008; 118: 518-24.
 43. Ikram MK, De Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MMB et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2129–2134.
 44. Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:4644–4650
 45. Chew SK, Xie J, Wang JJ. Retinal arteriolar diameter and the prevalence and incidence of hypertension: a systemic review and metaanalysis of their association. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 144–151.
 46. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes* 1995; 44:721-26
 47. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2528-33
 48. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing, hypertension, and subsequent risk of diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 May 9;165(9):1060-5
 49. Ikram MK, Janssen JA, Roos AM, Rietveld I, Witteman JC, Breteler MM et al. Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. *Diabetes*. 2006 Feb;55(2):506-10.
 50. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jul;45(7):2129-34
 51. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Mitchell P et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol*. 2008 Oct;126(10):1404-10
 52. Wang JJ, Taylor B, Wong TY, Chua B, Rochtchina E, Klein R et al. Retinal vessel diameters and obesity: a population-based study in older persons. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Feb;14(2):206-14.
 53. Anuradha S, Healy GN, Dunstan DW, Tai ES, Van Dam RM, Lee J et al. Associations of physical activity and television viewing time with retinal

- vascular caliber in a multiethnic Asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 17;52(9):6522-8
54. Anuradha S, Healy GN, Dunstan DW, Klein R, Klein BE, Cotch MF et al. Physical activity, television viewing time, and retinal microvascular caliber: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar 1;173(5):518-25.
 55. Tikellis G, Anuradha S, Klein R, Wong TY. Association between physical activity and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Microcirculation*. 2010 Jul;17(5):381-93.
 56. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1644-50.
 57. Lee KE, Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Familial aggregation of retinal vessel caliber in the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Nov;45(11):3929-33.
 58. Taarnhøj NC, Larsen M, Sander B, Kyvik KO, Kessel L, Hougaard JL et al. Heritability of retinal vessel diameters and blood pressure: a twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3539-44.
 59. Xing C, Klein BE, Klein R, Jun G, Lee KE, Iyengar SK. Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Hypertension*. 2006 Apr;47(4):797-802.
 60. Patton N, Aslam T, MacGillivray, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005; 206: 319–348.
 61. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134–1140.
 62. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. Retinal vessel caliber and microvascular and macrovascular disease in type 2 diabetes. XXI. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2007; 114: 1884–1892.
 63. Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, Vingerling JR, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology* 2006; 66: 1339–1343.
 64. Wieberdink RG, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, Breteler MM. Retinal vascular calibers and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: the Rotterdam Study. *Stroke* 2010; 41: 2757–2761.

65. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study: Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288: 67–74.
66. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD et al. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006; 37: 82–86.
67. Kawasaki R, Cheung N, Mosley T, Islam AF, Sharrett AR, Klein R et al. Retinal microvascular signs and 10-year risk of cerebral atrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2010; 41:1826–1828
68. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MM et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain* 2006; 129: 182–188.
69. Gatto NM, Varma R, Torres M, Wong TY, Johnson PL, Segal-Gidan F, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive function in Latino adults in Los Angeles. *Ophthalmic Epidemiol* 2012; 19: 127–136.
70. Liew G, Mitchell P, Wong TY, Lindley RI, Cheung N, Kaushik S et al. Retinal microvascular signs and cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1892–1896.
71. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Nieto FJ, Boland LL, Couper DJ et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2002; 33: 1487–1492.
72. Lesage SR, Mosley TH, Wong TY, Szklo M, Knopman D, Catellier DJ et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive decline: the ARIC 14-year follow-up study. *Neurology* 2009; 73: 862–868.
73. de Jong FJ, Schrijvers EM, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PT, Hofman A et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology* 2011; 76: 816–821.
74. McClintic BR, McClintic JI, Bisognano JD, Block RC. The relationship between retinal microvascular abnormalities and coronary heart disease: a review. *Am J Med.* 2010 Apr;123(4):374.e1-7
75. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153–1159.
76. Wang JJ, Liew G, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR et al. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease- related death. *Heart* 2006; 92: 1583–1587.

77. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BE et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007; 28: 1984–1992.
78. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 658–666
79. Cheung N, Bluemke DA, Klein R, Sharrett AR, Islam FM, Cotch MF et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multiethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 48–5
80. Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 214–224.
81. Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2469–2476.
82. Sabanayagam C, Tai ES, Shankar A, Lee J, Sun C, Wong TY. Retinal arteriolar narrowing increases the likelihood of chronic kidney disease in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 2209–2217
83. Klein R, Knudtson MD, Klein BE, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, et al. The relationship of retinal vessel diameter to changes in diabetic nephropathy structural variables in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1638–1646.
84. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE. Retinal vessel diameters and the incidence of gross proteinuria and renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 179–184.
85. Knudtson MD, Klein BE, Klein R, Wong TY, Hubbard LD, Lee KE et al. Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 57–61.
86. Goto I, Katsuki S, Ikui H, Kimoto K, Mimatsu T. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and non cerebrovascular diseases. *Stroke* 1975; 6: 263–269.
87. Pose Reino A, Gonzalez-Juanatey JR, Castroviejo M, Valdés L, Estévez JC, Méndez I et al. Relación entre la hipertrofia ventricular izquierda y la lesión vascular retiniana en la hipertensión arterial esencial ligera. *Med Clin (Barc)*. 1997; 108: 281–285
88. Schmieder RE. Hypertensive retinopathy: a window to vascular remodeling in arterial hypertension. *Hypertension*. 2008; 51: 43–44

89. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingeman RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331-373.
90. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol.* 1953; 49: 117-138.
91. Leishman R. The eye in general vascular disease: hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol.* 1957; 41: 641-701
92. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension. Which role for qualitative funduscopy examination? *Ital Heart J.* 2001; 2:702-6
93. Boyd TAS, de Margerie J. Caliber of retinal arterioles in hypertension *Trans Canad Ophthal Soc* 1960; 23:65-76
94. Delori FC, Fitch KA, Feke GT, Deupree DM, Weiter JJ. Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessels images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988; 226: 393-399
95. Ortiz Marrón H, Vaamonde Martín RJ, Zorrilla Torrás B, Arrieta Blanco F, Casado López M, Medrano Alberio MJ. Prevalencia, grado de control y tratamiento de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 años de la Comunidad de Madrid. *Estudio Predimerc. Rev Esp Salud Pública* 2011;85(4):329-338
96. Ortega M, Barreira N, Novo J, Penedo MG, Pose-Reino A, Gomez-Ulla F. Sirius: a web-based system for retinal image analysis. *Int J Med Inform.* 2010; 79:722-32
97. Hayik B. Medida del calibre vascular retiniano en la población normal y en pacientes con hipertensión arterial (tesis doctoral). Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2002.
98. López, A.M., Lumbreras, F., Serrat, J., Villanueva, J.J.: Evaluation of methods for ridge and valley detection. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 1999;21(4), 327–335
99. López AM, Lloret D, Serrat J, Villanueva JJ. Multilocal creaseness based on the level-set extrinsic curvature. *Vis Image Underst.* 2007; 77:111-4.
100. Polak K, Dorner G, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G et al. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:1285-90
101. Vázquez SG, Cancela B, Barreira N, Penedo MG, Rodríguez Blanco M, Pena Seijo M et al. Improving Retinal Artery and Vein Classification by Means of a Minimal Path Approach. *Machine Vision and Applications.* 2013; 24 (5): 919-130
102. Penedo MG, González S, Barreira N, Sáez M, Pose Reino A, Rodríguez-Blanco M. Arteriovenous ratio calculation using image processing techniques. *Image*

- Analysis and Modeling in Ophthalmology. CRC Press (Taylor & Francis). Chapter 12, 203-225, 2014
103. Saez M, González-Vazquez S, González-Penedo M, Barcelo MA, Pena-Seijo M, Coll de Tuero G et al. A. Development of an automated system to classify retinal vessel into arteries and veins. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2012; 108: 367-76
 104. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension*; 2006; 48; 1012-1017
 105. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ*. 2004;329:79
 106. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*. 2001; 46:59-80).
 107. Lung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens*. 2004; 22:1543-1549.
 108. Wong TY, Kamineni A, Klein R, Sharret AR, Klein BE, Siscovick DS et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2006; **166**:2388-2394
 109. Longstreth W.Jr, Larsen EK, Klein R, Wong TY, Sharrett AR, Lefkowitz D et al. Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:78-84
 110. Baker ML, Marino Larsen EK, Kuller LH, Klein R, Klein BE, Siscovick DS et al. Retinal microvascular signs, cognitive function, and dementia in older persons: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2007; 38:2041-2047.
 111. Hajjar I, Quach L, Yang F, Chaves PHM, Newman A, Mukamal K, et al. Hypertension, White Matter Hyperintensities and Concurrent Impairments in Mobility, Cognition, and Mood The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2011;123: 858-865
 112. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 263-270.
 113. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 819-825
 114. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Couper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358:1134-40.

115. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1: 1103-1106
116. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF II, Kearns TP. Prognostic importance ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195: 335- 338.
117. Stassen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999; 282: 359-546
118. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population based study. *Hypertension*. 2005; 45:499-504.
119. Grassi G, Schmieder RE. The renaissance of the retinal microvascular network assessment in hypertension: new challenges. *JHypertens*. 2011; 29:1289-1291
120. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaut E, Safar ME et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):968-76
121. Nørrelund H, Christensen KL, Samani NJ, Kimber P, Mulvany MJ, Korsgaard N. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. 1994; 24:301-308
122. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR et al. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension*. 2004 Oct;44(4):442-7.
123. Tanabe Y, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Daimon M et al. Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study. *Microcirculation*. 2010;17:94-102
124. Nagaoka T, Takahashi A, Sato E, Izumi N, Hein TW, Kuo L et al. Effect of Systemic Administration of Simvastatin on Retinal Circulation. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:665-670.
125. Dahlöf B, Hansson L. The influence of antihypertensive therapy on the structural arteriolar changes in essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J Intern Med*. 1993 Sep;234(3):271-9.
126. Schiffrin E, Deng L. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and β blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 699.
127. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by the Angiotensin Receptor Antagonist Losartan *Circulation*. 2000;101:1653-1659)

128. Coll-de-Tuero G, González-Vázquez S, Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Barrot de la Puente J, Penedo MG et al. Retinal arteriole-to-venule ratio changes and target organ disease evolution in newly diagnosed hypertensive patients at 1-year follow-up. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Feb;8(2):83-93.
129. Salzet M, Deleffre L, Breton C, Vieau D, Schoofs L. The angiotensin system elements in invertebrates. *Brain Research Reviews*. 2001 (1), 36,35-45.
130. Estado V, Obadia N, Carvalho-Tavares J, Freitas FS, Reis P, Castro-Faria Neto H et al. Blockade of the renin-angiotensin system improves cerebral microcirculatory perfusion in diabetic hypertensive rats. *Microvasc Res*. 2013 May;87:41-9.
131. Kurihara T, Ozawa Y, Shinoda K, Nagai N, Inoue M, Oike Y et al. Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) blocker, telmisartan, via modulating AT1R and AT2R signaling in retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Dec;47(12):5545-52.
132. Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N, Shinoda K, Noda K, Imamura Y et al. Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic retina. *Diabetes*. 2008 Aug;57(8):2191-8
133. Miller AG, Tan G, Binger KJ, Pickering RJ, Thomas MC, Nagaraj RH et al. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes*. 2010 Dec;59(12):3208-15
134. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008 Oct 18;372(9647):1394-402.
135. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):40-51
136. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, Deinum J, de Jong PT, Schalekamp MA. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Mar; 35(3):1008-18.
137. Hashizume K, Mashima Y, Fumayama T, Ohtake Y, Kimura I, Yoshida K et al. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jun;46(6):1993-2001
138. Liu YP, Kuznetsova T, Thijs L, Jin Y, Schmitz B, Brand SM, Are retinal microvascular phenotypes associated with the 1675G/A polymorphism in the angiotensin II type-2 receptor gene? *Am J Hypertens*. 2011 Dec;24(12):1300-5

139. Kurihara T, Ozawa Y, Ishida S, Okano H, Tsubota K. Renin-Angiotensin system hyperactivation can induce inflammation and retinal neural dysfunction. *Int J Inflam*. 2012;2012:581695///
140. Jones ES, Vinh A, McCarthy CA, Gaspari TA, Widdop RE. AT2 receptors: functional relevance in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2008 Dec;120(3):292-316
141. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retin Eye Res*. 1998 Jan;17(1):59-76
142. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*, 2000; 107(7),1287–1293.
143. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch. Ophthalmol*. 2002; 120(7),954–959
144. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Jonescu-Cuypers C, Yu F, Mavroudis L et al. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki Eye Study. *Am. J. Ophthalmol*. 142(1),60–67 (2006).
145. Lee J, Choi J, Jeong D, Kim S, Kook MS. Relationship Between Daytime Variability of Blood Pressure or Ocular Perfusion Pressure and Glaucomatous Visual Field Progression. *Am J Ophthalmol*. 2015 Sep;160(3):522-537.
146. Hulin I, Kinova S, Paulis L, Slavkovsky P, Duris I, Mravec B. Diastolic blood pressure as a major determinant of tissue perfusión: Potencial clinical consequences. *Bratisl Lek Listy* 2010;111 (1): 54-56
147. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007; 50 (1): 172-180.
148. Hughes AD, Stanton AV, Jabbar AS, Chapman N, Martinez Perez E, McG Thom SA. Effect of antihypertensive treatment on retinal microvascular changes in hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:1703-1707.
149. Dahlöf B, Hansson L. The influence of antihypertensive therapy on the structural arteriolar changes in essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J Intern Med*. 1993 Sep;234(3):271-9.
150. Schiffrin EL. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens*. 2004;12(pt1):1192-2000.
151. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*. 2005;331:73

152. Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Wang JJ, Hsu W, Lee ML et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J Hypertens*. 2011; 29: 1380-1391.
153. Martinez A, Gonzalez F, Capeans C, Perez R, Sanchez-Salorio M. Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1999; **40**:1270-1275.
154. Pose-Reino A, Pena-Seijo M, González Penedo M, Ortega Hortas M, Rodríguez Blanco M, Vega P et al. Estimation of the retinal microvascular calibre in hypertensive patients with the snakes semiautomatic model. *Med Clíin* 2010;135(4):145–150
155. Rodríguez Blanco M. Desarrollo de un método automático de medida del calibre vascular retiniano. Evolución desde un sistema manual a la automatización. (Tesis doctoral), Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2013.
156. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens*. 2014 Feb;32(2):207-15
157. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ et al. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jan;122(1):76-83.
158. Sabanayagam C, Lye WK, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Wang JJ et al. Retinal microvascular calibre and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis. *Diabetologia*. 2015 Nov;58(11):2476-85
159. Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Active contour models. *Int J Comput Vis*. 1988; 1:321-31.
160. Vazquez SG, Barreira N, Penedo MG, Rodríguez Blanco M. The significance of the Vessel Registration for a Realible Computation of Arteriovenous Ratio. En: *Image, Analysis and Recognition*. Aveiro. Portugal. Ed: Springer Berlin Heidelberg.



Índice de tablas y figuras





9. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

9.1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Control PA por MAPA.....	57
Tabla 2.	Patrones de descenso nocturno de la PA	57
Tabla 3.	Descripción características antropométricas	77
Tabla 4.	Presencia factores de riesgo cardiovascular	78
Tabla 5.	Hallazgos electrocardiográficos relevantes	79
Tabla 6.	Parámetros ecocardiográficos basales y en visita 6.....	79
Tabla 7.	Evolución parámetros analíticos durante el seguimiento	80
Tabla 8.	Pacientes con tratamiento antihipertensivo previo.....	81
Tabla 9.	Tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio.	81
Tabla 10.	Dosis de termisartán al finalizar el estudio.....	82
Tabla 11.	Tratamiento antihipertensivo al finalizar el estudio.	82
Tabla 12.	Momento del diagnóstico de hipertensión en los pacientes del estudio.....	84
Tabla 13.	Evolución de la PAS a lo largo del estudio.	85
Tabla 14.	Evolución de la PAD a lo largo del estudio.....	86
Tabla 15.	Medidas de PA por MAPA	88
Tabla 16.	Evolución del diámetro de arteriolar e venular (lineal).....	89
Tabla 17.	Media del cambio en diámetro arteriolar e venular (lineal).	89
Tabla 18.	Evolución del IAV (lineal).	90
Tabla 19.	Media del cambio en el IAV (lineal).	90
Tabla 20.	Evolución del diámetro arteriolar y venular (snake).....	91
Tabla 21.	Media del cambio en el diámetro arteriolar y venular (snake).....	91
Tabla 22.	Evolución IAV (snake)	92
Tabla 23.	Media de cambio en el IAV (snake).	92
Tabla 24.	Correlación entre diferencia de PA en clínica y modificaciones del IAV.	94

Tabla 25.	Matriz de correlaciones entre IAV y el registro MAPA.	96
Tabla 26.	Relación entre las modificaciones de las distintas variables medidas en la MAPA con las modificaciones en el IAV.	97
Tabla 27.	Correlación entre ambos métodos del diámetro arteriolar de ambos ojos. ...	98
Tabla 28.	Correlación entre dos observadores de las medidas lineal y snake.	101
Tabla 29.	Correlación entre las medidas de ambos observadores y ambos métodos.	103
Tabla 30.	Correlación Pearson entre IAV semiautomático e IAV automático.	108

9.2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema general del funcionamiento de Sirius.	59
Figura 2.	Selección de radio y marcación de círculos al nervio óptico.	60
Figura 3.	Etiquetado de los vasos como arteria o vena.	61
Figura 4.	Cálculo IAV.	61
Figura 5.	(a) Círculo papilar de referencia; (b) Círculos concéntricos; (c y d) Selección de puntos de medida e identificación de arterias y venas. .	62
Figura 6.	Resultado de medidas finales.	63
Figura 7.	Interfaz con el usuario.	64
Figura 8.	(a) Perfil de gris sobre una circunferencia centrada en el nervio óptico; (b) Derivada de primer orden del perfil de la figura (a)	65
Figura 9.	(a) Cálculo del grosor de un vaso una vez determinados los puntos frontera;. (b) Circunferencias usadas en el proceso de cálculos. .	65
Figura 10.	Región de interés. (a) Imagen original. (b) imagen de crestas.	67
Figura 11.	Segmentación de los vasos.	67
Figura 12.	Detección de los puntos de interés.	68
Figura 13.	Distribución inicial de los nodos del snake en la semilla.	69
Figura 14.	Snakes como resultado de la segmentación de los vasos.	69
Figura 15.	Detección de la región de interés a través de la detección de manchas.	70
Figura 16.	Método de localización del disco óptico	70
Figura 17.	Normalización de la luminosidad y contraste basada en <i>Multi Scale Retinex technique</i>	71
Figura 18.	Clasificación local de los vasos.	72
Figura 19.	Clasificación final del vaso.	72
Figura 20.	Evolucion del ajuste de la medicación.	82

Figura 21. Evolución de la dosis de telmisartan a lo largo del seguimiento.....	83
Figura 22. Evolución de la dosis de diuréticos durante el estudio.....	83
Figura 23. Porcentaje de pacientes tratados con diuréticos.	84
Figura 24. Evolución de las cifras de presión arterial a lo largo del seguimiento.	87
Figura 25. Grado de control de la PA a lo largo del estudio	87
Figura 26. Cambio en el índice arteriovenoso.....	92
Figura 27. Relación entre descenso de la PA y aumento del IAV	95
Figura 28. Concordancia de la medición del diámetro arteriolar del OD.....	98
Figura 29. Concordancia de la medición del diámetro arteriolar del OI.	99
Figura 30. Concordancia de la medición del diámetro venular del OD.	99
Figura 31. Concordancia de la medición del diámetro venular del OI.....	99
Figura 32. Concordancia de la medición del índice arteriovenoso del OD.....	100
Figura 33. Concordancia de la medición del índice arteriovenoso del OI.....	100
Figura 34. Concordancia entre evaluadores del diámetro arteriolar del ojo derecho (vista basal).....	101
Figura 35. Concordancia entre evaluadores del diámetro arteriolar del ojo derecho (vista 6).....	102
Figura 36. Concordancia entre evaluadores en el diámetro venular del ojo izquierdo, (visita basal).....	102
Figura 37. Concordancia entre evaluadores en el diámetro venular del ojo izquierdo (visita 6)	102
Figura 38. Concordancia entre evaluadores del índice arteriolar-venular del ojo izquierdo (visita basal)	103
Figura 39. Concordancia entre evaluadores del índice arteriolar-venular del ojo izquierdo (visita 6)	103
Figura 40. Comparativo semiautomático frente automático de las medidas del IAV realizadas en el Hospital Abente y Lago	105
Figura 41. Comparativo semiautomático de las medidas del IAV r realizadas en el Hospital San Rafael.....	106
Figura 42. Comparativo semiautomático frente automático de las medidas del IAV realizadas en el Hospital Xeral Calde.	107
Figura 43. Comparativo semiautomático frente automático del las medidas del IAV realizadas en el Hospital del Barbanza.....	107

Figura 44. Comparativo semiautomático frente automático de las medidas del IAV realizadas en el Hospital de Conxo.	108
Figura 45. Dispersión de puntos que muestran la correlación entre IAV semiautomático y el IAV medido de forma automática.	109



Anexos





ANEXO 1



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 981 54 28 13 - Fax: 981 54 18 04
www.sergas.es



SERGAS

Comité Ético de Investigación Clínica
Telf: 981 54 64 25 FAX: 981 54 18 04
e-mail: ccic@sergas.es

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Xoán X. Casas Rodríguez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado, en su reunión del 29/03/2007, el estudio postautorización:

Título: Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, para evaluar los cambios en la microcirculación retiniana en pacientes hipertensos tratados con telmisartán (POSTEL)

Versión: enmienda general nº1 de 15 de marzo de 2007 y hoja de información al paciente y consentimiento informado de versión 3.1 con enmienda general nº1 (15-03-07)

Código: POS-TEL-2007-01

Registro CEIC de Galicia: 2007/047

Medicamento en investigación: telmisartán

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad metodológica del protocolo en relación con los objetivos del estudio, y además los requisitos éticos aplicables, considerando adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

Y que este Comité acepta, de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo, que dicho estudio postautorización de medicamentos sea realizado en los Centros y por los investigadores siguientes:

<i>C.H. Universitario de Santiago (Hospital de Conxo)</i>	<i>Antonio Pose Reino</i>
<i>C.H. Juan Canalejo (Hospital Abente y Lago)</i>	<i>José Luis Díaz Díaz</i>
<i>C.H. Xeral-Calde</i>	<i>Rafael Monte Secades</i>
<i>Instituto Médico Quirúrgico San Rafael</i>	<i>Manuel Antonio Suárez Tembra</i>
<i>Fundación Pública Hospital da Barbanza</i>	<i>José Antonio Díaz Peromingo</i>

Lo que firmo en Santiago de Compostela, a 04 de abril de 2007



Fdo.: Xoán X. Casas Rodríguez



ANEXO 2

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS SUJETOS

Apreciado/a Sr/a.

Usted tiene hipertensión arterial (aumento de la presión arterial) y recibe telmisartán como tratamiento, por lo que le invitamos a participar en el estudio de investigación clínica que lleva por título: ***Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, para evaluar los cambios en la microcirculación retiniana en pacientes hipertensos tratados con telmisartán (Estudio POSTEL)***. Con código: POS-TEL-2007-01

El promotor del presente estudio es el Dr. Antonio Pose Reino.

El investigador principal en este centro es el Dr.
(Se especificará el investigador principal en cada centro)

Antes de confirmar su participación en el estudio, es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio:

El presente estudio pretende conocer en cuantos pacientes que están siendo tratados con el medicamento en estudio (telmisartán), se producen cambios en los vasos de la retina del ojo.

Número aproximado de pacientes y duración estimada de la participación de los pacientes:

Se prevé la participación de 408 pacientes, de diferentes centros (multicéntrico), a los que se les ha diagnosticado hipertensión arterial y en los que esté indicado el tratamiento en estudio (telmisartán). La duración prevista de la participación en el estudio para cada paciente es de 6 meses.

Tratamiento del estudio:

Se le invita a participar en este estudio de investigación al estar siendo tratado con telmisartán, siendo éste uno de los tratamientos más utilizados de forma habitual para el tratamiento de la hipertensión ya que regula la presión arterial. La administración del medicamento será por la boca y la dosis que debe tomar, así como la pauta que debe seguir, le será indicada por el médico siguiendo práctica clínica habitual.

Procedimientos del estudio:

Durante el estudio se le realizarán diferentes visitas.

Al inicio el médico valorará si es Usted un candidato adecuado para el estudio. Antes de que usted participe le explicará el estudio por completo, asegurándose de que lo comprende. Si está de acuerdo en participar en el estudio se le pedirá que dé su consentimiento informado por escrito (consentimiento informado) y se le entregará una copia del impreso para que la guarde.

En la visita basal, se le preguntará acerca de las patologías que usted ha presentado así como de los antecedentes patológicos en su familia, se evaluará la sintomatología clínica que usted presenta y se recogerán datos de la historia clínica como son los resultados de estudios de sangre y orina (analíticas) que pueda tener realizados. También le realizarán una fotografía del fondo de ambos ojos (retina).

Posteriormente, el médico contactará telefónicamente cada mes con usted a fin de valorar como tolera la medicación del estudio, si ha tenido alguna reacción y preguntarle acerca de sus cifras de presión

arterial, las enfermedades que padece y los tratamientos que está tomando. El médico valorará si es preciso que usted acuda de nuevo a consulta para nueva visita.

Finalmente, al 6º mes se realizará el último control. El médico le explorará, y de nuevo se recogerán datos de la historia clínica y se realizará una fotografía del fondo de ambos ojos (retina).

A excepción de la fotografía del fondo de ambos ojos (retina), la participación en este estudio no supondrá pruebas con un mayor riesgo o incomodidad de las que se realizan habitualmente a los pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión.

Riesgos derivados de las pruebas realizadas a lo largo del estudio:

Basalmente y a los 6 meses se tomarán fotografías del fondo de ambos ojos las cuales permitirán estudiar la circulación de la sangre a nivel de la retina. Se tomarán fotografías de la retina a través de la pupila con cámaras especialmente diseñadas para ello siendo un procedimiento no invasivo e indoloro.

Riesgos / Posibles reacciones adversas al medicamento en estudio:

Como cualquier otro medicamento, el telmisartán, puede producir efectos secundarios, pero no todo el mundo los experimenta.

Los más frecuentes efectos secundarios observados hasta la fecha suelen ser leves y transitorios siendo las más frecuentes (incidencia superior al 3%) el dolor de cabeza, vértigo, dolor de espalda, infección y alteraciones de las vías respiratorias superiores.

Si experimenta cualquiera efecto secundario, pida consejo a su médico quien valorará si es preciso modificar la pauta o cambiar el tratamiento.

Beneficios:

Diferentes estudios han demostrado que los pacientes hipertensos tratados con este medicamento, telmisartán, obtienen un beneficio directo con disminución de la presión arterial.

Además con el presente estudio obtendrán beneficios indirectos ya que podrá saberse si la administración de este medicamento en pacientes hipertensos mejora el diámetro de las arterias de la retina del ojo favoreciendo la circulación de la sangre.

Tratamiento alternativo:

Existen otras opciones para tratar la hipertensión que usted padece. Su médico le facilitará información detallada sobre todas estas posibilidades.

Si el tratamiento no ha tenido efecto, o presenta algún tipo de reacción relacionada su médico lo retirará o le prescribirá el otro tratamiento si lo cree más indicado.

Compensación:

En el caso poco probable de que usted sufriera alguna lesión como resultado directo de este estudio, se le proporcionará tratamiento médico.

Debido a que el estudio se desarrollará siguiendo la práctica clínica habitual no está previsto ningún tipo de compensación por la participación en el mismo.

Participación voluntaria/ Derecho a retirarse del estudio:

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio y si decide participar puede interrumpir el tratamiento del estudio en cualquier momento sin dar explicaciones. Su decisión no influirá sobre cualquier tratamiento adicional que usted pueda estar recibiendo en la actualidad o en el futuro. Será informado de cualquier hallazgo disponible en el transcurso del estudio que pueda afectar su decisión de participar en él.

El médico investigador también puede retirarle el tratamiento del estudio si considera que es lo mejor para usted. De igual forma el promotor puede decidir detener el estudio en cualquier momento si lo considera necesario.

Confidencialidad:

Si usted da el consentimiento para participar en el estudio, los datos que se recojan serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre para evaluar la investigación. El acceso a sus datos clínicos y asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los pacientes participantes en el estudio. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Además del médico y su equipo, tendrán acceso a sus datos el monitor del estudio asignado por el centro coordinador (ADKNOMA), las Autoridades sanitarias y los Comités Éticos de Investigación Clínica de los centros participantes.

Durante la realización del estudio, se garantizará el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales. El investigador, cuando procese y trate sus datos, tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos a terceras personas no autorizadas. Usted puede revocar el consentimiento para el tratamiento de sus datos dirigiéndose al investigador.

Los resultados y cualquier otra información científica obtenida de este estudio pueden ser presentados a agencias gubernamentales, sin embargo, a usted sólo se le identificará con el número del estudio. Su nombre o identidad no aparecerán en ningún informe, resultado o publicación relacionada con el estudio.

Preguntas / Información

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr. _____
 Centro/Hospital: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____
 Fax: _____

El investigador le agradece su inestimable colaboración.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, para evaluar los cambios en la microcirculación retiniana en pacientes hipertensos tratados con telmisartán. Estudio POSTEL

Yo, (nombre del paciente)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria y que los datos recogidos se incorporarán a una base de datos informatizada sin mi nombre para evaluar la investigación (en dicha base de datos los pacientes serán identificados por un número de código que será desconocido para el investigador, con el fin de que los datos no puedan asociarse a una persona identificada o identificable)

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º cuando quiera
- 2º sin tener que dar explicaciones
- 3º sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha ____ / ____ / ____
Día Mes Año

Fecha ____ / ____ / ____
Día Mes Año

Firma del participante

Firma del investigador

Según la Ley 15/1999 de 13 de Diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Vd. puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor.

FOLLA DE INFORMACIÓN AO PACIENTE

Invitación a participar:

Apreciado/a Sr/a.

Vostede ten hipertensión arterial (aumento da presión arterial) e recibe telmisartán como tratamento, polo que o/a invitamos a participar no estudo de investigación clínica que leva por título: ***Estudo observacional, prospectivo, multicéntrico, para avaliar os cambios na microcirculación retiniana en pacientes hipertensos tratados con telmisartán (Estudo POSTEL)***. Con código: POS-TEL-2007-01

O promotor do presente estudo é o Dr. Antonio Pose Reino.

O investigador principal neste centro é o Dr.
(Especificarase o investigador principal en cada centro)

Antes de confirmar a súa participación no estudo, é importante que entenda en que consiste. Por favor, lea detidamente este documento e faga todas as preguntas que lle poidan xurdir.

Obxectivo do estudo:

O presente estudo pretende coñecer en cantos pacientes que están a ser tratados co medicamento en estudo (o telmisartán), se producen cambios nos vasos da retina do ollo.

Número aproximado de pacientes e duración estimada da participación dos pacientes:

Prevese a participación de 408 pacientes, de diferentes centros (multicéntrico), aos que se lles diagnosticou hipertensión arterial e nos que estea indicado o tratamento en estudo (telmisartán). A duración prevista da participación no estudo para cada paciente é de 6 meses.

Tratamento do estudo:

Invítaselle a participar neste estudo de investigación ao estar a ser tratado con telmisartán, sendo este un dos tratamentos máis utilizados de forma habitual para o tratamento da hipertensión xa que regula a presión arterial. A administración do medicamento será pola boca e a dose que debe tomar, así como a pauta que debe seguir, seralle indicada polo médico seguindo a práctica clínica habitual.

Procedementos do estudo:

Durante o estudo realizaránselle diferentes visitas.

Ao inicio o médico valorará se é Vostede un candidato adecuado para o estudo. Antes de que vostede participe, explicaralle o estudo por completo, asegurándose de que o comprende. Se está de acordo en participar no estudo, pediráselle que dea o seu consentimento informado por escrito (consentimento informado) e entregaráselle unha copia do impreso para que a garde.

Na visita basal, preguntaráselle acerca das patoloxías que vostede presentou así como dos antecedentes patolóxicos na súa familia, avaliarase a sintomatoloxía clínica que vostede presenta e recolleranse datos da historia clínica como son os resultados de estudos de sangue e ouriños (analíticas) que poida ter realizados. Tamén lle realizarán unha fotografía do fondo de ambos ollos (retina).

Posteriormente, o médico contactará telefonicamente cada mes con vostede a fin de valorar como tolera a medicación do estudo, se tivo algunha reacción e preguntarlle achega das súas cifras de presión arterial, as enfermidades que padece e os tratamentos que está tomando. O médico valorará se é preciso que vostede acuda de novo a consulta para nova visita.

Finalmente, ao 6º mes realizarase o último control. O médico explorará e de novo recolleranse datos da historia clínica e realizarase unha fotografía do fondo de ambos ollos (retina).

A excepción da fotografía do fondo de ambos ollos (retina), a participación neste estudo non suporá probas cun maior risco ou incomodidade das que se realizan habitualmente aos pacientes que reciben tratamento para a hipertensión.

Riscos derivados das probas realizadas ao longo do estudo:

Basalmente e aos 6 meses tomaranse fotografías do fondo de ambos ollos, as cales permitirán estudar a circulación do sangue a nivel da retina. Tomaranse fotografías da retina a través da pupila con cámaras especialmente deseñadas para iso, sendo un procedemento non invasivo e indoloro.

Riscos / Posibles reaccións adversas ao medicamento en estudo:

Como calquera outro medicamento, o telmisartán pode producir efectos secundarios, pero non todo o mundo os experimenta.

Os máis frecuentes efectos secundarios observados ata a data adoitan ser leves e transitorios, sendo os máis frecuentes (incidencia superior ao 3%) a dor de cabeza, vertixe, dor de lombo, infección e alteracións das vías respiratorias superiores.

Se experimenta calquera efecto secundario, pida consello ao seu médico quen valorará se é preciso modificar a pauta ou cambiar o tratamento.

Beneficios:

Diferentes estudos demostraron que os pacientes hipertensos tratados con este medicamento, telmisartán, obteñen un beneficio directo con diminución da presión arterial.

Ademais, co presente estudo obterán beneficios indirectos xa que poderá saberse se a administración deste medicamento en pacientes hipertensos mellora o diámetro das arterias da retina do ollo, favorecendo a circulación do sangue.

Tratamento alternativo:

Existen outras opcións para tratar a hipertensión que vostede padece. O seu médico facilitaralle información detallada sobre todas estas posibilidades.

Se o tratamento non tivo efecto, ou presenta algún tipo de reacción relacionada, o seu médico retirará ou prescribiralle o outro tratamento se o cre máis indicado.

Compensación:

No caso pouco probable de que vostede sufrise algunha lesión como resultado directo deste estudo, proporcionaráselle tratamento médico.

Debido a que o estudo desenvolverase seguindo a práctica clínica habitual, non está previsto ningún tipo de compensación pola participación no mesmo.

Participación voluntaria/ Dereito a retirarse do estudo:

Vostede é completamente libre de elixir participar ou non no estudo e se decide participar, pode interromper o tratamento do estudo en calquera momento sen dar explicacións. A súa decisión non influirá sobre calquera tratamento adicional que vostede poida estar a recibir na actualidade ou no futuro. Será informado de calquera achado dispoñible no transcurso do estudo que poida afectar a súa decisión de participar nel.

O médico investigador tamén pode retirarlle o tratamento do estudo se considera que é o mellor para vostede. De igual forma o promotor pode decidir deter o estudo en calquera momento se o considera necesario.

Confidencialidade:

Se vostede dá o consentimento para participar no estudo, os datos que se recollan serán incorporados a unha base de datos informatizada sen o seu nome para avaliar a investigación. O acceso aos seus datos clínicos e asistenciais realizarase gardando a máis estrita confidencialidade de forma que non se viole a intimidade persoal dos pacientes participantes no estudo. Os seus datos serán obxecto dun tratamento dissociado, de modo que a información que se obteña non poida asociarse a persoa identificada ou identificable. Ademais do médico e o seu equipo, terán acceso aos seus datos o monitor do estudo asignado polo centro coordinador (ADKNOMA), as Autoridades sanitarias e os Comités Éticos de Investigación Clínica dos centros participantes.

Durante a realización do estudo, garantirase o estricto cumprimento da Lei 15/1999, do 13 de decembro de Protección de Datos Persoais. O investigador, cando procese e trate os seus datos, tomará as medidas oportunas para protexelos e evitar o acceso aos mesmos de terceiras persoas non autorizadas. Vostede pode revogar o consentimento para o tratamento dos seus datos dirixíndose ao investigador.

Os resultados e calquera outra información científica obtida deste estudo poden ser presentados a axencias gobernamentais, non obstante, a vostede só se lle identificará co número do estudo. O seu nome ou identidade non aparecerán en ningún informe, resultado ou publicación relacionada co estudo.

Preguntas / Información

Se desexa facer algunha pregunta ou aclarar algún tema relacionado co estudo, ou se precisa axuda por calquera problema de saúde relacionado con este estudo, por favor, non dubide en poñerse en contacto con:

Dr.: _____
 Centro/Hospital: _____
 Enderezo: _____
 Teléfono: _____
 Fax: _____

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA O PACIENTE

Estudo observacional, prospectivo, multicéntrico, para avaliar os cambios na microcirculación retiniana en pacientes hipertensos tratados con telmisartán. Estudo POSTEL

Eu, (nome completo do paciente)

- Lin a folia de información que se me entregou.
- Puiden facer preguntas sobre o estudo.
- Recibín suficiente información sobre o estudo.

Falei con(nome do Investigador)

Comprendo que a miña participación é voluntaria e que os datos recollidos se incorporarán a unha base de datos informatizada sen o meu nome para avaliar a investigación (nesta base de datos os pacientes serán identificados por un número de código que será descoñecido para o investigador, co fin de que os datos non poidan asociarse a unha persoa identificada ou identificable)

Comprendo que podo retirarme do estudo:

- 1º Cando queira
- 2º Sen ter que dar explicacións
- 3º Sen que isto repercuta nos meus coidados médicos

Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

Data ____/____/____
Día Mes Ano

Data ____/____/____
Día Mes Ano

Sinatura do participante

Sinatura do investigador

Segundo a Lei 15/1999 do 13 de decembro, o consentimento para o tratamento dos seus datos persoais e para a súa cesión é revogable. Vde. pode exercer o dereito de acceso, rectificación e cancelación dirixíndose ao investigador, o cal o porá en coñecemento do promotor.

ANEXO 3**HOJA DE INCLUSIÓN DE PACIENTES**

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, para evaluar los cambios en la microcirculación retiniana en pacientes hipertensos tratados con telmisartán.
Estudio POSTEL

Código paciente	Fecha Inclusión
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Por favor, remita esta hoja una vez cumplimentada por fax a:
ADKNOMA HEALTH RESEARCH
Att. Sandra Bonet
93 206 66 67

Código del paciente: /

VISITA BASAL (V0)	Fecha de la visita: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																				
CRITERIOS DE SELECCIÓN																					
Recuerde que antes de incluir al paciente en el estudio éste debe ser informado y dar su consentimiento por escrito: Fecha del consentimiento: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																					
CRITERIOS DE SELECCIÓN																					
Criterios de inclusión <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes (hombres y mujeres) de edad igual o superior a 18 años. <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes con diagnóstico clínico de hipertensión arterial esencial grado I-II, diagnosticados de novo o diagnosticados previamente pero que no hayan alcanzado control de la presión arterial, independientemente si presentan otros factores de riesgo vascular y/o lesiones en órgano diana, a los que se les prescriba tratamiento con telmisartán en monoterapia o combinado con un diurético según práctica clínica habitual. <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes que otorguen su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. <div style="margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> Si ha señalado alguna de estas opciones el paciente NO debe ser INCLUIDO </div>																					
Criterios de exclusión <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes en los que esté desaconsejada la participación en el estudio a juicio del médico investigador. <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes en los que no sea posible realizar fotografía digital del fondo de ojo. <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes en los que esté contraindicado el tratamiento según se especifica en ficha técnica. <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes diabéticos con retinopatía diabética evolucionada. <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Pacientes hipertensos tratados con otros ARAII diferentes al del estudio o con IECAS. <div style="margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> Si ha señalado alguna de estas opciones el paciente NO debe ser INCLUIDO </div>																					
DATOS BIODEMOGRÁFICOS																					
Sexo: <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer Edad: <input type="text"/> años Peso: <input type="text"/> Kg Talla: <input type="text"/> cm Perímetro abdominal: <input type="text"/> cm																					
DATOS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL																					
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Signos Vitales</th> <th style="text-align: center;">Brazo Izq.</th> <th style="text-align: center;">Brazo Dcho</th> <th style="text-align: center;">Brazo Izq.</th> <th style="text-align: center;">Brazo Dcho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª PAS:</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> mmHg</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> mmHg</td> <td>2ª PAS:</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> mmHg</td> </tr> <tr> <td>PAD:</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> mmHg</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> mmHg</td> <td>PAD:</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> mmHg</td> </tr> <tr> <td>Frecuencia cardíaca:</td> <td colspan="4" style="text-align: center;"><input type="text"/> ppm</td> </tr> </tbody> </table>		Signos Vitales	Brazo Izq.	Brazo Dcho	Brazo Izq.	Brazo Dcho	1ª PAS:	<input type="text"/> mmHg	<input type="text"/> mmHg	2ª PAS:	<input type="text"/> mmHg	PAD:	<input type="text"/> mmHg	<input type="text"/> mmHg	PAD:	<input type="text"/> mmHg	Frecuencia cardíaca:	<input type="text"/> ppm			
Signos Vitales	Brazo Izq.	Brazo Dcho	Brazo Izq.	Brazo Dcho																	
1ª PAS:	<input type="text"/> mmHg	<input type="text"/> mmHg	2ª PAS:	<input type="text"/> mmHg																	
PAD:	<input type="text"/> mmHg	<input type="text"/> mmHg	PAD:	<input type="text"/> mmHg																	
Frecuencia cardíaca:	<input type="text"/> ppm																				
Tiempo de evaluación de la HTA <input type="checkbox"/> Diagnóstico de novo <input type="checkbox"/> Diagnosticado con anterioridad, Especifique tiempo: <input type="checkbox"/> < 6 meses <input type="checkbox"/> 6-12 meses <input type="checkbox"/> > 1 año- 5 años <input type="checkbox"/> > 5 años																					
El paciente ha estado controlado en los últimos años: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Especifique el tratamiento anterior para la hipertensión: <input type="checkbox"/> Diuréticos <input type="checkbox"/> IECAS <input type="checkbox"/> ARAII <input type="checkbox"/> β-bloqueantes <input type="checkbox"/> α-bloqueantes <input type="checkbox"/> Otros: _____																					
Especifique el tratamiento actual para la HTA que recibe el paciente*: <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <input type="checkbox"/> Telmisartán (ARAII), Especifique dosis/día: <input type="checkbox"/> 20 mg <input type="checkbox"/> 40 mg <input type="checkbox"/> 80 mg <input type="checkbox"/> 160 mg <input type="checkbox"/> Diurético, Especifique tipo _____ y dosis/día: _____ <input type="checkbox"/> β-bloqueantes <input type="checkbox"/> α-bloqueantes <input type="checkbox"/> Otros: _____ </div> <div style="flex: 0.5; font-size: 3em; margin: 0 10px;">}</div> <div style="flex: 1;"> ¿Es una combinación fija? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </div> </div>																					
<small>* Recuerde verificar los criterios de selección, los pacientes no deben ser tratados con otros ARA II diferentes al del estudio o con IECAS</small>																					

A cumplimentar a partir de la historia clínica del paciente

1 / 15

Código del paciente: /

VISITA BASAL (V0)

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y LESIONES DE ÓRGANO DIANA

Marque los que presente el paciente:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura | <input type="checkbox"/> Arteriopatía periférica |
| <input type="checkbox"/> Hábito tabáquico | <input type="checkbox"/> Retinopatía, Especifique grado: |
| <input type="checkbox"/> Consumo de alcohol | <input type="checkbox"/> Grado I <input type="checkbox"/> Grado II |
| <input type="checkbox"/> Sedentarismo | <input type="checkbox"/> Grado III <input type="checkbox"/> Grado IV |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular |
| <input type="checkbox"/> Dislipemia | <input type="checkbox"/> Placa aterosclerótica |
| <input type="checkbox"/> Proteína C reactiva elevada | <input type="checkbox"/> Enfermedad cardíaca |
| <input type="checkbox"/> Microalbuminuria | <input type="checkbox"/> Hipertrofia ventricular izquierda |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad renal (aumento de creatinina en suero; proteinuria) | |

EXPLORACIÓN CARDIACA

ECG:

- ☐ Normal
- ☐ Alterado, Especifique:
- ☐ Bloqueo RD ☐ Bloqueo RI ☐ Bloqueo AV ☐ Marcapasos ☐ Onda Q
- ☐ Criterios de voltaje HVI, especificar por: ☐ Sokolov ☐ Cornell ☐ Otros: _____
- ☐ Crecimiento AI ☐ Fibrilación auricular ☐ Alteración repolarización en cara lateral
- ☐ Otros: _____

Ecocardiograma:

FEVI: % Diámetro telediastólico: mm

Diámetro aurícula Izquierda: mm Índice Masa Ventricular Izquierda: gr/m²

Espesor del septo interventricular: mm Espesor de la pared posterior: mm

- ☐ Función diastólica normal
- ☐ Alteración de la función diastólica, Especifique:
- ☐ Onda E > A ☐ Aumento de periodo de relajación ventricular
- ☐ Patrón pseudonormal de relajación ventricular ☐ Otras: _____

FOTOGRAFÍAS DIGITALES DEL FONDO DE OJO

Fotografía digital del fondo de ojo DERECHO:

Fecha de realización:

Diámetro arteria: mm Diámetro vena: mm

Índice arteria / vena:

Fotografía digital del fondo de ojo IZQUIERDO:

Fecha de realización:

Diámetro arteria: mm Diámetro vena: mm

Índice arteria / vena:

A cumplimentar a partir de la historia clínica del paciente

Código del paciente: /

VISITA BASAL (V0)

DETERMINACIÓN ANALÍTICA

En caso de disponer de analíticas recientes del paciente (antigüedad máxima de 6 meses) especifique los resultados de las siguientes determinaciones (especifique el valor más reciente):

Colesterol Total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mno/L
Colesterol-LDL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mno/L
Colesterol-HDL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mno/L
Triglicéridos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mno/L
Fibrinógeno	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	μmo/L
Glucosa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mno/L
Urea	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mno/L
Úrico	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	μmo/L
Creatinina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	μmo/L
Cociente albúmina / creatinina:					<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/g (ó μg/mg) ó <input type="text"/> , <input type="text"/> mg/mmoL
<i>Realizar preferentemente en orina de 1ª hora de la mañana</i>							
Plaquetas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	10 ⁹ /l	ó	<input type="text"/>	<input type="text"/>	10 ³ /mm ³
VPM	<input type="text"/>	<input type="text"/>	fl				
HbA1c	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%				

REGISTRO MAPA (Opcional)

	Media diurna	Media nocturna	Media 24 horas	Desviación Estándar 24 h
PAS (mmHg)				
PAD (mmHg)				
FC (ppm)				

ENFERMEDADES Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En caso de que el paciente presente patologías o tratamientos concomitantes anótelo en la hoja específica para ello

Código del paciente: /

VISITA 1a (V1a)

Fecha de la visita:

SEGUIMIENTO TELEFÓNICO

Se realizará mensualmente seguimiento telefónico del paciente en el que se le preguntará acerca de su hipertensión, cambios en patologías y tratamientos concomitantes así como la aparición de acontecimientos adversos y se especificará a continuación:

Datos de la Hipertensión Arterial:PAS actual mmHgPAD actual mmHg**Cambios desde la última visita en las patologías o tratamientos concomitantes**
☐ No ☐ Sí, anótelo en la hoja específica para ello
Presencia de algún acontecimiento adverso desde la última visita
☐ No ☐ Sí, anótelo en la hoja específica para ello
Considera que el paciente debe realizar una visita de seguimiento adicional
☐ No ☐ Sí, especificar la fecha y evaluación en la visita que corresponda (V1b)

VISITA 1b (V1b)

Fecha de la visita:

DATOS DE LA HIPERTESIÓN ARTERIAL

Signos Vitales

Recuerde que si la diferencia entre la media de ambos brazos en la Visita Basal es:

* ≥ 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **mayor** presión

* < 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **menor** presión

1ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHg2ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHgFrecuencia cardíaca: ppm

AJUSTES DE MEDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA

¿El paciente lleva el mismo tratamiento que en la visita anterior?
☐ Sí

☐ No, Especifique tratamiento actual:

☐ Telmisartán (ARA II), Especifique dosis/día: ☐ 20 mg ☐ 40 mg ☐ 80 mg ☐ 160 mg

☐ Diurético, Especifique tipo _____ y dosis/día: _____

☐ β -bloqueantes ☐ α -bloqueantes

☐ Otros: _____

¿Es una combinación fija?

☐ Sí ☐ No

ENFERMEDADES Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En caso de que el paciente presente cambios desde la **ÚLTIMA VISITA** en las patologías o tratamientos concomitantes anótelo en la hoja específica para ello.

REACCIONES ADVERSAS

En caso de que el paciente presente algún acontecimiento adverso desde la **ÚLTIMA VISITA** anótelo en la hoja específica para ello.

Código del paciente: /

VISITA 2a (V2a)

Fecha de la visita:

SEGUIMIENTO TELEFÓNICO

Se realizará mensualmente seguimiento telefónico del paciente en el que se le preguntará acerca de su hipertensión, cambios en patologías y tratamientos concomitantes así como la aparición de acontecimientos adversos y se especificará a continuación:

Datos de la Hipertensión Arterial:PAS actual mmHgPAD actual mmHg**Cambios desde la última visita en las patologías o tratamientos concomitantes**
☐ No ☐ Sí, anótelos en la hoja específica para ello
Presencia de algún acontecimiento adverso desde la última visita
☐ No ☐ Sí, anótelos en la hoja específica para ello
Considera que el paciente debe realizar una visita de seguimiento adicional
☐ No ☐ Sí, especificar la fecha y evaluación en la visita que corresponda (V2b)

VISITA 2b (V2b)

Fecha de la visita:

DATOS DE LA HIPERTESIÓN ARTERIAL

Signos Vitales

Recuerde que si la diferencia entre la media de ambos brazos en la Visita Basal es:

* ≥ 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **mayor** presión

* < 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **menor** presión

1ª Medición PAS: mmHg PAD: mmHg2ª Medición PAS: mmHg PAD: mmHgFrecuencia cardíaca: ppm

AJUSTES DE MEDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA

¿El paciente lleva el mismo tratamiento que en la visita anterior?
☐ Sí

☐ No, Especifique tratamiento actual:

☐ Telmisartán (ARA II), Especifique dosis/día: ☐ 20 mg ☐ 40 mg ☐ 80 mg ☐ 160 mg } ¿Es una combinación fija?
☐ Diurético, Especifique tipo _____ y dosis/día: _____ } ☐ Sí ☐ No
☐ β -bloqueantes ☐ α -bloqueantes
☐ Otros: _____

ENFERMEDADES Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En caso de que el paciente presente cambios desde la **ÚLTIMA VISITA** en las patologías o tratamientos concomitantes anótelos en la hoja específica para ello.

REACCIONES ADVERSAS

En caso de que el paciente presente algún acontecimiento adverso desde la **ÚLTIMA VISITA** anótelos en la hoja específica para ello.

Código del paciente: /

VISITA 3a (V3a)

Fecha de la visita:

SEGUIMIENTO TELEFÓNICO

Se realizará mensualmente seguimiento telefónico del paciente en el que se le preguntará acerca de su hipertensión, cambios en patologías y tratamientos concomitantes así como la aparición de acontecimientos adversos y se especificará a continuación:

Datos de la Hipertensión Arterial:PAS actual mmHgPAD actual mmHg**Cambios desde la última visita en las patologías o tratamientos concomitantes**
☐ No ☐ Sí, anótelo en la hoja específica para ello
Presencia de algún acontecimiento adverso desde la última visita
☐ No ☐ Sí, anótelo en la hoja específica para ello
Considera que el paciente debe realizar una visita de seguimiento adicional
☐ No ☐ Sí, especificar la fecha y evaluación en la visita que corresponda (V3b)

VISITA 3b (V3b)

Fecha de la visita:

DATOS DE LA HIPERTESIÓN ARTERIAL

Signos Vitales

Recuerde que si la diferencia entre la media de ambos brazos en la Visita Basal es:

* ≥ 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **mayor** presión

* < 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **menor** presión

1ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHg2ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHgFrecuencia cardíaca: ppm

AJUSTES DE MEDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA

¿El paciente lleva el mismo tratamiento que en la visita anterior?
☐ Sí

☐ No, Especifique tratamiento actual:

☐ Telmisartán (ARA II), Especifique dosis/día: ☐ 20 mg ☐ 40 mg ☐ 80 mg ☐ 160 mg

☐ Diurético, Especifique tipo _____ y dosis/día: _____

☐ β -bloqueantes ☐ α -bloqueantes

☐ Otros: _____

¿Es una combinación fija?

☐ Sí ☐ No

ENFERMEDADES Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En caso de que el paciente presente cambios desde la **ÚLTIMA VISITA** en las patologías o tratamientos concomitantes anótelo en la hoja específica para ello.

REACCIONES ADVERSAS

En caso de que el paciente presente algún acontecimiento adverso desde la **ÚLTIMA VISITA** anótelo en la hoja específica para ello.

Código del paciente: /

VISITA 4a (V4a)

Fecha de la visita:

SEGUIMIENTO TELEFÓNICO

Se realizará mensualmente seguimiento telefónico del paciente en el que se le preguntará acerca de su hipertensión, cambios en patologías y tratamientos concomitantes así como la aparición de acontecimientos adversos y se especificará a continuación:

Datos de la Hipertensión Arterial:PAS actual mmHgPAD actual mmHg**Cambios desde la última visita en las patologías o tratamientos concomitantes**
☐ No ☐ Si, anótelos en la hoja específica para ello
Presencia de algún acontecimiento adverso desde la última visita
☐ No ☐ Si, anótelos en la hoja específica para ello
Considera que el paciente debe realizar una visita de seguimiento adicional
☐ No ☐ Si, especificar la fecha y evaluación en la visita que corresponda (V4b)

VISITA 4b (V4b)

Fecha de la visita:

DATOS DE LA HIPERTESIÓN ARTERIAL

Signos Vitales

Recuerde que si la diferencia entre la media de ambos brazos en la Visita Basal es:

* ≥ 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **mayor** presión

* < 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **menor** presión

1ª Medición PAS: mmHg PAD: mmHg2ª Medición PAS: mmHg PAD: mmHgFrecuencia cardíaca: ppm

AJUSTES DE MEDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA

¿El paciente lleva el mismo tratamiento que en la visita anterior?
☐ Sí

☐ No, Especifique tratamiento actual:

☐ Telmisartán (ARA II), Especifique dosis/día: ☐ 20 mg ☐ 40 mg ☐ 80 mg ☐ 160 mg

☐ Diurético, Especifique tipo _____ y dosis/día: _____

☐ β -bloqueantes ☐ α -bloqueantes

☐ Otros: _____

☐ ¿Es una combinación fija?

☐ Sí ☐ No

ENFERMEDADES Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En caso de que el paciente presente cambios desde la **ÚLTIMA VISITA** en las patologías o tratamientos concomitantes anótelos en la hoja específica para ello.

REACCIONES ADVERSAS

En caso de que el paciente presente algún acontecimiento adverso desde la **ÚLTIMA VISITA** anótelos en la hoja específica para ello.

Código del paciente: /

VISITA 5a (V5a)

Fecha de la visita:

SEGUIMIENTO TELEFÓNICO

Se realizará mensualmente seguimiento telefónico del paciente en el que se le preguntará acerca de su hipertensión, cambios en patologías y tratamientos concomitantes así como la aparición de acontecimientos adversos y se especificará a continuación:

Datos de la Hipertensión Arterial:PAS actual mmHgPAD actual mmHg**Cambios desde la última visita en las patologías o tratamientos concomitantes**
☐ No ☐ Sí, anótelo en la hoja específica para ello
Presencia de algún acontecimiento adverso desde la última visita
☐ No ☐ Sí, anótelo en la hoja específica para ello
Considera que el paciente debe realizar una visita de seguimiento adicional
☐ No ☐ Sí, especificar la fecha y evaluación en la visita que corresponda (V5b)

VISITA 5b (V5b)

Fecha de la visita:

DATOS DE LA HIPERTESIÓN ARTERIAL

Signos Vitales

Recuerde que si la diferencia entre la media de ambos brazos en la Visita Basal es:

* ≥ 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **mayor** presión

* < 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **menor** presión

1ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHg2ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHgFrecuencia cardíaca: ppm

AJUSTES DE MEDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA

¿El paciente lleva el mismo tratamiento que en la visita anterior?
☐ Sí

☐ No, Especifique tratamiento actual:

☐ Telmisartán (ARA II), Especifique dosis/día: ☐ 20 mg ☐ 40 mg ☐ 80 mg ☐ 160 mg

☐ Diurético, Especifique tipo _____ y dosis/día: _____

☐ β -bloqueantes ☐ α -bloqueantes

☐ Otros: _____

¿Es una combinación fija?

☐ Sí ☐ No

ENFERMEDADES Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En caso de que el paciente presente cambios desde la **ÚLTIMA VISITA** en las patologías o tratamientos concomitantes anótelo en la hoja específica para ello.

REACCIONES ADVERSAS

En caso de que el paciente presente algún acontecimiento adverso desde la **ÚLTIMA VISITA** anótelo en la hoja específica para ello.

Código del paciente: /

VISITA 6 (V6)

Fecha de la visita:

DATOS BIODEMOGRÁFICOS

Peso: Kg Talla: cm Perímetro abdominal: cm

DATOS DE LA HIPERTESIÓN ARTERIAL

Signos Vitales

Recuerde que si la diferencia entre la media de ambos brazos en la Visita Basal es:

* ≥ 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **mayor** presión* < 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **menor** presión1ª Medición PAS: mmHg PAD: mmHg2ª Medición PAS: mmHg PAD: mmHgFrecuencia cardíaca: ppm

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y LESIONES DE ÓRGANO DIANA

Marque los que presente el paciente:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura | <input type="checkbox"/> Arteriopatía periférica |
| <input type="checkbox"/> Hábito tabáquico | <input type="checkbox"/> Retinopatía, Especifique grado: |
| <input type="checkbox"/> Consumo de alcohol | <input type="checkbox"/> Grado I <input type="checkbox"/> Grado II |
| <input type="checkbox"/> Sedentarismo | <input type="checkbox"/> Grado III <input type="checkbox"/> Grado IV |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular |
| <input type="checkbox"/> Dislipemia | <input type="checkbox"/> Placa aterosclerótica |
| <input type="checkbox"/> Proteína C reactiva elevada | <input type="checkbox"/> Enfermedad cardíaca |
| <input type="checkbox"/> Microalbuminuria | <input type="checkbox"/> Hipertrofia ventricular izquierda |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad renal (aumento de creatinina en suero; proteinuria) | |

EXPLORACIÓN CARDIACA

ECG:

- ☐ Normal
- ☐ Alterado, Especifique:
- ☐ Bloqueo RD ☐ Bloqueo RI ☐ Bloqueo AV ☐ Marcapasos ☐ Onda Q
- ☐ Criterios de voltaje HVI, especificar por: ☐ Sokolov ☐ Cornell ☐ Otros: _____
- ☐ Crecimiento AI ☐ Fibrilación auricular ☐ Alteración repolarización en cara lateral
- ☐ Otros: _____

Ecocardiograma:

FEVI: % Diámetro telediastólico: mmDiámetro aurícula Izquierda: mm Índice Masa Ventricular Izquierda: gr/m²Espesor del septo interventricular: mm Espesor de la pared posterior: mm

- ☐ Función diastólica normal
- ☐ Alteración de la función diastólica, Especifique:
- ☐ Onda E > A ☐ Aumento de periodo de relajación ventricular
- ☐ Patrón pseudonormal de relajación ventricular ☐ Otras: _____

A cumplimentar a partir de la historia clínica del paciente

Código del paciente: /

VISITA 6 (V6)

FOTOGRAFÍAS DIGITALES DEL FONDO DE OJO

Fotografía digital del fondo de ojo DERECHO:

Fecha de realización:

Diámetro arteria: mm Diámetro vena: mm

Índice arteria / vena:

Fotografía digital del fondo de ojo IZQUIERDO:

Fecha de realización:

Diámetro arteria: mm Diámetro vena: mm

Índice arteria / vena:

DETERMINACIÓN ANALÍTICA

En caso de disponer de analíticas recientes del paciente (antigüedad máxima de 6 meses) especifique los resultados de las siguientes determinaciones (especifique el valor más reciente):

Colesterol Total mg/dL ó mmo/L

Colesterol-LDL mg/dL ó mmo/L

Colesterol-HDL mg/dL ó mmo/L

Triglicéridos mg/dL ó mmo/L

Fibrinógeno mg/dL ó µmo/L

Glucosa mg/dL ó mmo/L

Urea mg/dL ó mmo/L

Úrico mg/dL ó µmo/L

Creatinina mg/dL ó µmo/L

Cociente albúmina / creatinina: mg/g (ó µg/mg) ó mg/mmoL

Realizar preferentemente en orina de 1ª hora de la mañana

Plaquetas 10⁹/l ó 10⁹/mm³

VPM fl

HbA1c %

REGISTRO MAPA (Opcional)

	Media diurna	Media nocturna	Media 24 horas	Desviación Estándar 24 h
PAS (mmHg)				
PAD (mmHg)				
FC (ppm)				

A cumplimentar a partir de la historia clínica del paciente

Código del paciente: /

VISITA 6 (V6)

AJUSTES DE MEDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA

¿El paciente lleva el mismo tratamiento que en la visita anterior?

☐ Sí☐ No, Especifique tratamiento actual:☐ Telmisartán (ARA II), Especifique dosis/día: ☐ 20 mg ☐ 40 mg ☐ 80 mg ☐ 160 mg☐ Diurético, Especifique tipo _____ y dosis/día: _____☐ β -bloqueantes ☐ α -bloqueantes☐ Otros: _____} ¿Es una combinación fija?
☐ Sí ☐ No

ENFERMEDADES Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En caso de que el paciente presente cambios desde la **ÚLTIMA VISITA** en las patologías o tratamientos concomitantes anótelos en la hoja específica para ello.

REACCIONES ADVERSAS

En caso de que el paciente presente algún acontecimiento adverso desde la **ÚLTIMA VISITA** anótelos en la hoja específica para ello.

Código del paciente: /

EVALUACIÓN FINAL

Fecha de la visita:

FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO*El paciente finaliza el estudio completando todas las visitas:*☐ Sí☐ No, Especifique los siguientes datos:

Fecha de abandono o retirada:

Motivo de abandono o retirada:

☐ Incomparecencia del paciente o pérdida de seguimiento☐ La retirada o abandono de la medicación en estudio, por mala tolerabilidad o falta de efectividad.☐ Fallecimiento☐ Otros, Especifique: _____*Recuerde que en caso de que el paciente presente un acontecimiento adverso deberá cumplimentar la hoja específica para ello y en caso de ser grave deberá comunicarlo tal como se especifica en el apartado 11 del protocolo.***Última determinación de Presión Arterial:**

Fecha:

Recuerde que si la diferencia entre la media de ambos brazos en la Visita Basal es:

* ≥ 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **mayor** presión* < 10 mmHg deberá anotar la PA del brazo con **menor** presión1ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHg2ª Medición PAS: mmHgPAD: mmHg**Fecha de la última fotografía digital del fondo de ambos ojos:****REACCIONES ADVERSAS**En caso de que el paciente presente algún acontecimiento adverso desde la **ÚLTIMA VISITA** anótelo en la hoja específica para ello.

Código del paciente: /

HOJA DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES									
ENFERMEDAD CONCOMITANTE		INICIO ENFERMEDAD						FIN ENFERMEDAD	
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>
		<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div></</div>					

A complementar a partir de la historia clínica del paciente

Código del paciente: /

HOJA DE TRATAMIENTO CONCOMITANTE													
MEDICACIÓN CONCOMITANTE		DOSIS TOTAL DIARIA		INICIO TRATAMIENTO				FIN TRATAMIENTO				¿Continúa tratamiento al final del estudio?	
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
				<input type="text"/>	<input type="text"/>								

A complementar a partir de la historia clínica del paciente

Código del paciente: /

HOJA DE REACCIONES ADVERSAS											
Reacción Adversa	Desde			Hasta			Intensidad ^a	Relación ^b	Acción ^c	Desenlace ^d	Grave ^e
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div><div>4</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div>1</div><div>2</div><div>3</div></div>	<div><div><input type="checkbox"/> Sí</div><div><input type="checkbox"/> No</div></div>

a. Valoración de la intensidad por el investigador: 1 Leve / 2 Moderada / 3 Severa
b. Relación con la medicación en estudio: 1 Cierta / 2 Probable / 3 Posible / 4 No clasificable
c. Acción realizada en relación con el fármaco: 1 Ninguna / 2 Disminución de dosis / 3 Suspensión permanente
d. Desenlace en el paciente: 1 Resuelto (no efecto residual) / 2 Aún presente / 3 Fallecimiento
e. Grave Recuerde cumplimentar el formulario de acontecimientos adversos graves y remitirlo al Dr. Pose.



